

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras
Zeposia 0,46 mg cápsulas duras
Zeposia 0,92 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene clorhidrato de ozanimod equivalente a 0,23 mg de ozanimod.

Zeposia 0,46 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene clorhidrato de ozanimod equivalente a 0,46 mg de ozanimod.

Zeposia 0,92 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene clorhidrato de ozanimod equivalente a 0,92 mg de ozanimod.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras

Cápsula dura de color gris claro opaco, de 14,3 mm, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.23 mg” en el cuerpo en tinta negra.

Zeposia 0,46 mg cápsulas duras

Cápsula dura con cuerpo de color gris claro opaco y tapa de color naranja opaco, de 14,3 mm, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.46 mg” en el cuerpo en tinta negra.

Zeposia 0,92 mg cápsulas duras

Cápsula dura de color naranja opaco, de 14,3 mm, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.92 mg” en el cuerpo en tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Esclerosis múltiple

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas o de estudios por imágenes.

Colitis ulcerosa

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple (EM) o colitis ulcerosa (CU).

Posología

Se requiere una pauta posológica inicial de aumento escalonado de la dosis de ozanimod desde el día 1 hasta el día 7, que se muestra a continuación en la Tabla 1. Tras el aumento escalonado de la dosis de 7 días, la dosis recomendada es de 0,92 mg de ozanimod una vez al día, comenzando el día 8.

Tabla 1: Esquema de aumento escalonado de la dosis

Días 1-4	0,23 mg una vez al día
Días 5-7	0,46 mg una vez al día
Días 8 y posteriores	0,92 mg una vez al día

Reinicio del tratamiento tras la interrupción del tratamiento

Se recomienda la misma pauta posológica de aumento escalonado de la dosis descrita en la Tabla 1 si el tratamiento se interrumpe durante:

- 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;
- más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
- más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Si el tratamiento se interrumpe durante períodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 55 años y población de edad avanzada

Los datos disponibles sobre pacientes con EMRR >55 años y sobre pacientes con CU ≥65 años son limitados. No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 55 años. Se debe tener precaución en pacientes con EM mayores de 55 años y en pacientes con CU mayores de 65 años, debido a que los datos disponibles son limitados y a un posible mayor riesgo de reacciones adversas en esta población, en especial con el tratamiento prolongado (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se recomienda a los pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) que completen la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis de 7 días y, a continuación, tomen 0,92 mg en días alternos (ver sección 5.2).

Ozanimod no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no deben recibir tratamiento con ozanimod (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zeposia en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado de inmunodeficiencia con predisposición a presentar infecciones oportunistas sistémicas (ver sección 4.4).
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis (ver sección 4.4).
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver las secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bradiarritmia

Inicio del tratamiento con ozanimod

Antes de iniciar el tratamiento con ozanimod, se realizará un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes para determinar la presencia de afecciones cardíacas preexistentes. En pacientes con ciertas enfermedades preexistentes, se recomienda la monitorización de la primera dosis (ver más abajo).

El inicio del tratamiento con ozanimod puede producir una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca (ver las secciones 4.8 y 5.1) y, por lo tanto, se debe seguir la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis inicial hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (0,92 mg) el día 8 (ver sección 4.2).

Tras la dosis inicial de 0,23 mg de ozanimod, la disminución de la frecuencia cardíaca empieza a las 4 horas, alcanza el valor máximo a las 5 horas y vuelve hacia los valores basales a las 6 horas. Al continuar el aumento escalonado de la dosis, no se observaron disminuciones clínicamente relevantes de la frecuencia cardíaca. No se detectaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto. En caso necesario, la disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ozanimod se puede revertir con la administración parenteral de atropina o isoprenalina.

Se debe tener precaución cuando se inicia ozanimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio (p. ej., diltiazem y verapamilo), debido al potencial efecto aditivo en la disminución de la frecuencia cardíaca. Se puede iniciar el tratamiento con betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio en pacientes que reciben dosis estables de ozanimod.

No se ha estudiado la administración concomitante de ozanimod en pacientes que reciben un betabloqueante junto con un bloqueante de los canales de calcio (ver sección 4.5).

Monitorización tras la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Debido al riesgo de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento con ozanimod, se recomienda monitorizar durante 6 horas tras la primera dosis a los pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o

antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca, por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (ver sección 4.3).

Es necesario monitorizar a los pacientes con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora durante ese periodo de 6 horas. Se recomienda realizar un ECG antes y al final del periodo de 6 horas. Se recomienda una monitorización adicional en los pacientes si a las 6 horas siguientes a la dosis presentan:

- una frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;
- una frecuencia cardíaca que alcanza un valor más bajo tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;
- indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG a las 6 horas tras la administración;
- un intervalo QTc \geq 500 ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se debe continuar la monitorización hasta el día siguiente, y se debe repetir el periodo de monitorización de 6 horas tras la segunda dosis de ozanimod.

Se debe obtener asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciar ozanimod en los siguientes pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento con ozanimod y determinar la estrategia de monitorización más adecuada

- Pacientes con antecedentes de parada cardiaca, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave sin tratar, antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática.
- Pacientes con prolongación del intervalo QT significativa preexistente (QTc superior a 500 ms) u otros riesgos de prolongación del intervalo QT, y pacientes que reciben medicamentos que no sean betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio que pueden potenciar la bradicardia.
- Pacientes que toman antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, disopiramida) o antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol), que se han asociado a casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia, ya que no se ha estudiado su uso con ozanimod.

Daño hepático

Se ha notificado un aumento de las aminotransferasas, la gamma-glutamil transferasa (GGT) y la bilirrubina en pacientes que recibieron ozanimod (ver sección 4.8).

En pacientes que recibieron ozanimod en el entorno poscomercialización se ha producido daño hepático clínicamente significativo. Han aparecido signos de daño hepático, incluyendo enzimas hepáticas en suero elevadas y bilirrubina total elevada, apenas diez días tras la primera dosis. Un daño hepático grave podría requerir un trasplante de hígado (ver sección 4.8).

Se debe disponer de valores recientes (es decir, de los últimos 6 meses) de las transaminasas y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ozanimod. En ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar los niveles de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Si las transaminasas hepáticas aumentan por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), se debe iniciar un control más frecuente, incluyendo la bilirrubina en suero y la fosfatasa alcalina (ALP). Si se confirma que las transaminasas hepáticas están por encima de 5 veces el LSN, o al menos 3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina en suero más de 2 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod y únicamente se reiniciará cuando las transaminasas hepáticas vuelvan a los valores normales (incluso si se descubre otra causa para la disfunción hepática).

A los pacientes con síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas sin explicar, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, se les debe realizar comprobaciones de las enzimas hepáticas y, si se confirma daño hepático significativo, se debe suspender el tratamiento

con ozanimod. La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina otra causa que justifique el daño hepático y de los beneficios de reanudar el tratamiento para el paciente frente a los riesgos de reaparición de la disfunción hepática.

Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden correr un mayor riesgo de presentar aumentos de las enzimas hepáticas al tomar ozanimod (ver sección 4.2).

No se ha estudiado ozanimod en pacientes con daño hepático grave preexistente (clase C de Child-Pugh) y no se debe utilizar en estos pacientes (ver sección 4.3).

Efectos inmunosupresores

Ozanimod tiene un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluidas infecciones oportunistas, y puede aumentar el riesgo de presentar neoplasias malignas, incluidas las cutáneas. Los médicos deben supervisar estrechamente a los pacientes, especialmente aquellos con afecciones simultáneas o factores de riesgo conocidos como haber recibido tratamiento previo con inmunosupresores. En caso de sospecha de este riesgo, el médico debe considerar la suspensión del tratamiento de forma individualizada (ver sección 4.3).

Infecciones

Ozanimod produce una reducción media del recuento de linfocitos en sangre periférica a aproximadamente un 45 % de los valores basales. Esto se debe a la retención reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Ozanimod puede, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad a infecciones (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con ozanimod, se debe disponer de un hemograma completo reciente (es decir, de los últimos 6 meses o tras interrumpir el tratamiento anterior para la EM o la CU), incluido un recuento de linfocitos.

Se recomiendan asimismo evaluaciones periódicas del hemograma completo durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $<0,2 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta alcanzar un valor $>0,5 \times 10^9/l$, momento en que se podrá considerar reanudar el tratamiento con ozanimod.

El inicio de la administración de ozanimod se debe posponer en pacientes con una infección activa hasta su resolución.

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de infección. Se deben utilizar estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Si un paciente presenta una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ozanimod.

Ya que la eliminación de ozanimod tras la interrupción del tratamiento puede tardar hasta 3 meses, el control de las infecciones debe continuar durante todo este periodo.

Tratamiento previo y concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticoesteroides o inmunomoduladores

En los estudios clínicos de EM y de CU, los pacientes que recibieron ozanimod no debían recibir tratamiento concomitante con antineoplásicos, inmunosupresores no corticoesteroides (p. ej., azatioprina y 6-mercaptopurina en la CU) o inmunomoduladores para el tratamiento de la EM y la CU. El uso concomitante de ozanimod con cualquiera de estos tratamientos podría aumentar el riesgo de inmunosupresión y se debe evitar.

En los estudios clínicos de CU, se permitió el uso concomitante de corticoesteroides y no pareció influir en la seguridad o eficacia de ozanimod, sin embargo, los datos a largo plazo del uso concomitante de ozanimod y corticoesteroides son todavía limitados. Al cambiar de medicamentos

inmunosupresores a ozanimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad.

Por lo general, se puede iniciar el tratamiento con ozanimod inmediatamente después de suspender el tratamiento con interferón (IFN) o glatiramero.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (VJC) que ocurre habitualmente en pacientes inmunocomprometidos y puede ser mortal o producir discapacidad grave. La LMP se ha notificado en pacientes tratados con ozanimod (ver sección 4.8). La infección por el VJC que da lugar a LMP se ha asociado a ciertos factores de riesgo (p. ej., politerapia con inmunosupresores, pacientes gravemente inmunocomprometidos). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad.

Los médicos deben estar atentos por si aparecen síntomas clínicos o si los hallazgos de la RM son indicativos de LMP. Los hallazgos de la RM pueden ser evidentes antes de que se presenten signos o síntomas clínicos. Si se sospecha LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta que la LMP se haya descartado. Si se confirma la LMP, se debe suspender el tratamiento con ozanimod.

Se han descrito casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes con EM tratados con moduladores de los receptores S1P, que desarrollaron LMP y posteriormente suspendieron el tratamiento. El SIRI se presenta como un deterioro clínico del estado del paciente que puede ser rápido, puede dar lugar a complicaciones neurológicas graves o a la muerte, y, a menudo, se asocia con cambios característicos en la RM. El tiempo transcurrido hasta la aparición del SIRI en pacientes con LMP fue generalmente de semanas a meses tras la suspensión del modulador del receptor S1P. Se debe monitorizar el desarrollo del SIRI y administrar un tratamiento adecuado de la inflamación asociada.

Vacunación

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que toman ozanimod. Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses después de terminar el mismo.

Si se requiere la inmunización con vacunas atenuadas, se deben administrar al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento con ozanimod. Se recomienda la vacunación contra el virus varicela zóster (VVZ) en pacientes sin inmunidad documentada frente al VVZ antes de iniciar el tratamiento con ozanimod.

Neoplasias cutáneas

La mitad de las neoplasias notificadas con ozanimod en los estudios en fase 3 controlados de EM fueron cáncer de piel no melanocítico, siendo el carcinoma basocelular la neoplasia cutánea más frecuente y con tasas de incidencia similares en los grupos combinados de ozanimod (0,2 %, 3 pacientes) e IFN β-1a (0,1 %, 1 paciente).

En los pacientes tratados con ozanimod en los estudios clínicos controlados de CU, un paciente (0,2 %) presentó carcinoma de células escamosas de piel en el periodo de inducción, y un paciente (0,4 %) presentó carcinoma de células basales en el periodo de mantenimiento. No se observó ningún caso en los pacientes que recibieron placebo.

Debido al posible riesgo de neoplasias malignas cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con ozanimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB o fotoquimioterapia PUVA.

Edema macular

Se ha observado edema macular con o sin síntomas visuales con ozanimod (ver sección 4.8) en pacientes con factores de riesgo preexistentes o comorbilidades.

Los pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus o enfermedad retiniana subyacente/coexistente tienen un mayor riesgo de presentar edema macular (ver sección 4.8). Se recomienda que a los pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de enfermedad retiniana se les realice una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con ozanimod y evaluaciones de seguimiento durante el tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular y, si se confirma, se debe suspender el tratamiento con ozanimod. La decisión sobre si se debe reanudar ozanimod tras la resolución del edema macular debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente concreto.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

El SEPR es un síndrome caracterizado por el inicio repentino de cefalea intensa, confusión, convulsiones y pérdida de visión. Los síntomas del SEPR normalmente son reversibles, pero pueden derivar hacia un ictus isquémico o una hemorragia cerebral. En los ensayos clínicos controlados de EM con ozanimod, se notificó un caso de SEPR en un paciente con síndrome de Guillain-Barré. Si se sospecha un SEPR, se debe suspender el tratamiento con ozanimod.

Efectos en la tensión arterial

En los estudios clínicos controlados de EM y de CU, la hipertensión se notificó con más frecuencia en los pacientes tratados con ozanimod que en aquellos tratados con IFN β -1a intramuscular (IM) (EM) o con placebo (CU) o que recibieron ozanimod junto con ISRS o IRSN (ver sección 4.8). La tensión arterial se debe monitorizar periódicamente durante el tratamiento con ozanimod.

Efectos respiratorios

Ozanimod se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Medicamentos concomitantes

No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) o inductores de CYP2C8 (rifampicina) con ozanimod (ver sección 4.5).

Mujeres con capacidad de gestación

Debido al riesgo para el feto, ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres con capacidad de gestación sobre el riesgo para el feto, deben disponer de una prueba de embarazo negativa, y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante 3 meses tras la suspensión del tratamiento (ver las secciones 4.3 y 4.6, y la información incluida en la lista de verificación para profesionales sanitarios).

Recurrencia de la actividad de la enfermedad de EM tras la suspensión del tratamiento con ozanimod

La notificación de reagudizaciones graves de la enfermedad, incluido el rebote, ha sido infrecuente tras la suspensión de la administración de otro modulador de los receptores S1P. En el estudio de extensión a largo plazo de ozanimod, después de la suspensión permanente del tratamiento con ozanimod, se notificaron brotes clínicos en el 3,3 % de los pacientes. Ninguno cursó con

reagudización grave de la enfermedad o aumento grave de la discapacidad. Es necesario vigilar a los pacientes para detectar una recurrencia de la actividad de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento con ozanimod, y se debe iniciar el tratamiento adecuado según se requiera.

Tras suspender el tratamiento con ozanimod en el contexto de la LMP, se recomienda monitorizar a los pacientes por si desarrollan síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI-LPM) (ver “Leucoencefalopatía multifocal progresiva” más arriba).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Contenido de potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides

No se deben administrar junto a tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides debido al riesgo de efectos aditivos en el sistema inmunitario (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Vacunación

Durante y hasta 3 meses después del tratamiento con ozanimod, la vacunación puede ser menos eficaz. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se debe evitar durante el tratamiento con ozanimod y hasta 3 meses después de terminar el mismo (ver sección 4.4).

Efecto de los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) en ozanimod

No se ha estudiado el potencial de interacciones clínicas con los inhibidores de la MAO. Sin embargo, la administración junto con inhibidores de la monoaminooxidasa B (MAO-B) puede reducir la exposición de los principales metabolitos activos y puede dar lugar a una reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la MAO (p. ej., selegilina, fenelzina) con ozanimod (ver sección 4.4).

Efecto de los inductores de CYP2C8 en ozanimod

La administración conjunta de 600 mg de rifampicina (un inductor potente de CYP3A y P-gp, y un inductor moderado de CYP2C8) una vez al día en estado estacionario y una dosis única de 0,92 mg de ozanimod redujo la exposición (AUC) de los metabolitos activos principales en aproximadamente un 60 % a través de la inducción de CYP2C8, lo que puede dar lugar a una reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la administración conjunta de inductores de CYP2C8 (es decir, rifampicina) con ozanimod (ver sección 4.4).

Efectos de ozanimod en medicamentos que ralentizan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculoventricular (p. ej., betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio)

Una dosis única con 0,23 mg de ozanimod en sujetos sanos, con 80 mg de propranolol de acción prolongada una vez al día o 240 mg de diltiazem una vez al día, ambos en estado estacionario, no produjo ningún cambio adicional clínicamente significativo en la frecuencia cardiaca ni en el intervalo PR en comparación con propranolol o diltiazem solos. Se debe tener precaución cuando se inicia

ozanimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante o un bloqueante de los canales de calcio (ver sección 4.4). No se ha estudiado a pacientes que reciben otros medicamentos bradicárdicos y antiarrítmicos (que se han asociado a casos de *torsades de pointes* en pacientes con bradicardia) junto con ozanimod.

Efecto de los inhibidores de CYP2C8 en ozanimod

La administración conjunta de 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor potente de CYP2C8) dos veces al día en estado estacionario y una dosis única de 0,46 mg de ozanimod aumentó la exposición (AUC) de los metabolitos activos principales en aproximadamente un 47 % a 69 %. Se debe tener precaución con el uso concomitante de ozanimod con inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo, clopidogrel).

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) en ozanimod

La administración conjunta de ozanimod con ciclosporina, un inhibidor potente de la BCRP, no tuvo ningún efecto en la exposición de ozanimod o de sus metabolitos activos principales (CC112273 y CC1084037).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de gestación/anticoncepción en mujeres

Zeposia está contraindicado en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.3). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, se debe disponer de una prueba de embarazo negativa confirmada y se debe repetir a intervalos adecuados. Se les debe brindar orientación sobre el riesgo para el feto. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ozanimod y durante 3 meses tras la suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

En la lista de verificación para profesionales sanitarios también se incluyen medidas específicas, que se deben implementar antes de recetar ozanimod a las pacientes y durante el tratamiento.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con ozanimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ozanimod en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida pérdida fetal y anomalías, especialmente malformaciones en los vasos sanguíneos, edema generalizado (anasarca), y vértebras y testículos desplazados (ver sección 5.3). Se sabe que esfingosina 1-fosfato interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis (ver sección 5.3).

Por consiguiente, Zeposia está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). El tratamiento con Zeposia se debe interrumpir 3 meses antes de planificar un embarazo (ver sección 4.4). Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Zeposia. Se debe brindar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento, y se deben realizar ecografías.

Lactancia

Ozanimod y sus metabolitos se excretan en la leche de animales tratados durante la lactancia (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves a ozanimod o a sus metabolitos en lactantes, las mujeres en tratamiento con ozanimod no deben amamantar.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en seres humanos. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zeposia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (12,3 %), alanina-aminotransferasa (GPT) elevada (5 %) y gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada (5,4 %). Al inicio del tratamiento con ozanimod se puede producir bradicardia transitoria, que suele resolverse antes del final de la primera semana. Entre otras reacciones adversas graves se incluyen infecciones oportunistas graves (se ha notificado LMP en pacientes tratados con ozanimod), edema macular (ver sección 4.4), hipertensión y casos raros de daño hepático clínicamente significativo (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento estaban relacionadas con aumentos de las enzimas hepáticas (1,1 %) en los estudios clínicos de EM. Se observaron aumentos de las enzimas hepáticas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento en un 0,4 % de los pacientes de los estudios clínicos controlados de CU.

El perfil de seguridad global fue similar entre los pacientes con esclerosis múltiple y los pacientes con colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con ozanimod en los estudios clínicos de EM y de CU y en la experiencia poscomercialización, incluyendo notificaciones espontáneas de casos, se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$).

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
		Faringitis
		Infección vírica del tracto respiratorio*****
	Frecuentes	Infección del tracto urinario*****
		Herpes zóster*****
		Herpes simple*****
	Raras	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfopenia****
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluye erupción y urticaria*)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema macular**
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia******

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*†.*****
		Hipotensión ortostática
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alanina-aminotransferasa elevada*****
		Gamma-glutamil transferasa elevada*****
	Raras	Bilirrubina en sangre elevada*****
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Daño hepático****
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Edema periférico
		Prueba de función pulmonar anormal***,****

*Al menos una de estas reacciones adversas se notificó como grave.

† Incluye hipertensión, hipertensión esencial y aumento de la tensión arterial (ver sección 4.4).

** En pacientes con factores de riesgo preexistentes (ver sección 4.4).

*** Incluye prueba de función pulmonar disminuida, espirometría anormal, capacidad vital forzada disminuida, capacidad de difusión de monóxido de carbono disminuida, volumen inspiratorio forzado disminuido.

**** Reacciones adversas procedentes de informes poscomercialización.

***** Ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enzimas hepáticas elevadas

En los estudios clínicos de EM, se produjeron aumentos de GPT de hasta 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) o mayores en el 1,6 % de los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod y en el 1,3 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM. Se produjeron aumentos de hasta 3 veces el LSN o mayores en el 5,5 % de los pacientes con ozanimod y en el 3,1 % de los pacientes con IFN β -1a IM. La mediana de tiempo hasta el aumento a 3 veces el LSN fue de 6 meses. La mayoría (79 %) continuó el tratamiento con ozanimod con valores que volvieron a <3 veces el LSN al cabo de 2-4 semanas aproximadamente. Se suspendió el tratamiento con ozanimod cuando se confirmaba el aumento por encima de 5 veces el LSN. En general, la tasa de suspensión debido a los aumentos de las enzimas hepáticas fue del 1,1 % en los pacientes con EM tratados con 0,92 mg de ozanimod y del 0,8 % en los pacientes tratados con IFN beta-1a IM.

En los estudios clínicos de CU, durante el periodo de inducción, se produjeron aumentos de GPT de hasta 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o mayores en el 0,9 % de los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod y en el 0,5 % de los pacientes que recibieron placebo; y en el periodo de mantenimiento, se produjeron aumentos en el 0,9 % y en ningún paciente, respectivamente. En el periodo de inducción, se produjeron aumentos de GPT de hasta 3 veces el LSN o mayores en el 2,6 % de los pacientes con CU tratados con 0,92 mg de ozanimod y en el 0,5 % de los pacientes que recibieron placebo; y en el periodo de mantenimiento, se produjeron aumentos en el 2,3 % y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios clínicos controlados y no controlados de CU, la mayoría (96 %) de los pacientes con GPT por encima de 3 veces el LSN continuó el tratamiento con ozanimod con valores que volvieron a menos de 3 veces el LSN al cabo de 2-4 semanas aproximadamente.

En general, la tasa de suspensión debido a los aumentos de las enzimas hepáticas fue del 0,4 % en los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod y del 0 % en los pacientes que recibieron placebo en los estudios clínicos controlados de CU.

Se ha notificado daño hepático grave en el entorno poscomercialización (ver sección 4.4).

Bradiarritmia

Después de la dosis inicial de ozanimod 0,23 mg, la reducción media máxima respecto del valor basal en la frecuencia cardíaca en sedestación/posición supina se produjo a las 5 horas el día 1 (disminución de 1,2 lpm en los estudios clínicos de EM y de 0,7 lpm en los estudios clínicos de CU), volviendo

hacia el valor basal a las 6 horas. Al continuar el aumento escalonado de la dosis, no se observaron disminuciones clínicamente relevantes de la frecuencia cardiaca.

En los estudios clínicos de EM, se comunicó bradicardia en el 0,5 % de los pacientes tratados con ozanimod frente al 0 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM el día que se inició el tratamiento (día 1). Después del día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0,8 % con ozanimod frente al 0,7 % con IFN β -1a IM (ver sección 5.1). Los pacientes que presentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 latidos por minuto.

En los estudios clínicos de EM, se comunicó bloqueo auriculoventricular de primer grado en el 0,6 % (5/882) de los pacientes tratados con ozanimod frente al 0,2 % (2/885) de los pacientes tratados con IFN β -1a IM. De los casos notificados con ozanimod, el 0,2 % se notificaron el día 1 y el 0,3 % se notificaron después del día 1.

En los estudios clínicos de CU, durante el periodo de inducción, se comunicó bradicardia el día de inicio del tratamiento (día 1) en el 0,2 % de los pacientes tratados con ozanimod y en ninguno de los tratados con placebo. Después del día 1, se comunicó bradicardia en el 0,2 % de los pacientes tratados con ozanimod. Durante el periodo de mantenimiento, no se comunicó ningún caso de bradicardia.

Tensión arterial elevada

En los estudios clínicos de EM, los pacientes tratados con ozanimod presentaron un aumento promedio de aproximadamente 1-2 mmHg en la tensión sistólica con respecto al IFN β -1a IM, y de aproximadamente 1 mmHg en la tensión diastólica con respecto al IFN β -1a IM. Este aumento de la tensión sistólica se detectó por primera vez aproximadamente 3 meses después del inicio del tratamiento y se mantuvo estable durante el mismo.

Se notificaron acontecimientos relacionados con la hipertensión (hipertensión, hipertensión esencial y tensión arterial elevada) como reacciones adversas en el 4,5 % de los pacientes tratados con ozanimod 0,92 mg y en el 2,3 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM.

En los estudios clínicos de CU, durante el periodo de inducción, los pacientes tratados con ozanimod presentaron un aumento promedio de 1,4 mmHg en la tensión sistólica con respecto al placebo (3,7 frente a 2,3 mmHg) y de 1,7 mmHg en la tensión diastólica con respecto al placebo (2,3 frente a 0,6 mmHg). Durante el periodo de mantenimiento, los pacientes tratados con ozanimod presentaron un aumento promedio de 3,6 mmHg en la tensión sistólica con respecto al placebo (5,1 frente a 1,5 mmHg) y de 1,4 mmHg en la tensión diastólica con respecto al placebo (2,2 frente a 0,8 mmHg).

Se comunicó hipertensión como reacción adversa en el 1,2 % de los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod y en ninguno de los pacientes tratados con placebo en el periodo de inducción. En el periodo de mantenimiento, se comunicó hipertensión en el 2,2 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ozanimod, que se recuperaron sin interrumpir el tratamiento, y en un paciente que recibió placebo.

Reducción del recuento de linfocitos en sangre

En los estudios clínicos de EM y en los estudios clínicos controlados de CU, el 3,3 % y el 3 % de los pacientes, respectivamente, presentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0,2 \times 10^9/l$ con valores que por lo general volvieron a niveles superiores a $0,2 \times 10^9/l$ mientras seguían recibiendo tratamiento con ozanimod.

Infecciones

En los estudios clínicos de EM, la tasa global de infecciones (35 %) con ozanimod 0,92 mg fue similar a la de IFN β -1a IM. La tasa global de infecciones graves fue similar entre ozanimod (1 %) e IFN β -1a IM (0,8 %) en los estudios clínicos de EM.

En los estudios clínicos de CU, durante el periodo de inducción, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en los pacientes tratados con ozanimod o placebo fueron similares (9,9 % frente a 10,7 % y 0,8 % frente a 0,4 %, respectivamente). Durante el periodo de mantenimiento, la tasa

global de infecciones en los pacientes tratados con ozanimod fue mayor que en los pacientes tratados con placebo (23 % frente a 12 %) y la tasa de infecciones graves fue similar (0,9 % frente a 1,8 %).

Ozanimod aumentó el riesgo de infecciones por herpes, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

Infecciones herpéticas

En los estudios clínicos de EM, se comunicó herpes zóster como una reacción adversa en el 0,6 % de los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod y en el 0,2 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM.

En los estudios clínicos de CU, se comunicó herpes zóster en el 0,4 % de los pacientes que recibieron 0,92 mg de ozanimod y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo en el periodo de inducción. En el periodo de mantenimiento, se comunicó herpes zóster en el 2,2 % de los pacientes que recibieron 0,92 mg de ozanimod y en el 0,4 % de los pacientes que recibieron placebo. Ningún caso fue grave ni se diseminó.

Sistema respiratorio

Se observaron leves disminuciones dependientes de la dosis en los valores del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) y de la capacidad vital forzada (CVF) durante el tratamiento con ozanimod. En los estudios clínicos de EM a los 3 y 12 meses de tratamiento, las variaciones en la mediana del VEF₁ (CVF) con respecto al valor inicial en el grupo de 0,92 mg de ozanimod fueron de -0,07 l y -0,1 l (-0,05 l y -0,065 l), respectivamente, con variaciones más pequeñas con respecto al valor inicial en el grupo de IFN β -1a (VEF₁: -0,01 l y -0,04 l; CVF: 0,00 l y -0,02 l).

De forma similar a los estudios clínicos de EM, se observaron pequeñas reducciones medias en las pruebas de la función pulmonar con ozanimod en relación con el placebo (VEF₁ y CVF) durante los estudios clínicos de CU, en el periodo de inducción. No se produjeron más reducciones con el tratamiento con ozanimod a más largo plazo en el periodo de mantenimiento, y estos pequeños cambios en las pruebas de la función pulmonar fueron reversibles en los pacientes realeatorizados a placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En pacientes con sobredosis de ozanimod, se debe supervisar la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, lo que puede incluir la vigilancia durante la noche. Se requieren determinaciones periódicas de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, y se deben realizar ECG (ver las secciones 4.4 y 5.1). La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por ozanimod se puede revertir con atropina o isoprenalina por vía parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), código ATC: L04AE02

Mecanismo de acción

Ozanimod es un modulador potente de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), que se une con gran afinidad a los receptores 1 y 5 de esfingosina-1-fosfato. Ozanimod tiene una actividad mínima o nula en S1P₂, S1P₃ y S1P₄. *In vitro*, ozanimod y sus metabolitos activos principales demostraron una actividad y una selectividad similares para S1P₁ y S1P₅. Se desconoce el mecanismo por el que ozanimod ejerce sus efectos terapéuticos en la EM y la CU, pero puede ser la reducción de la migración de los linfocitos al sistema nervioso central (SNC) y al intestino.

La reducción de linfocitos en la circulación periférica inducida por ozanimod tiene efectos diferenciales en las subpoblaciones de leucocitos, con una mayor disminución de las células implicadas en la respuesta inmunitaria adaptativa. Ozanimod tiene un impacto mínimo en las células implicadas en la respuesta inmunitaria innata, que contribuyen a la inmunovigilancia.

Ozanimod se metaboliza ampliamente en los seres humanos para formar diversos metabolitos activos circulantes, incluidos dos metabolitos principales (ver sección 5.2). En los seres humanos, aproximadamente el 94 % de la exposición total a las sustancias activas circulantes se debe a ozanimod (6 %) y a los dos metabolitos principales CC112273 (73 %) y CC1084037 (15 %) (ver sección 5.2).

Efectos farmacodinámicos

Reducción de los linfocitos en sangre periférica

En los estudios clínicos de EM controlados con tratamiento activo y de CU controlados con placebo, los recuentos de linfocitos medios disminuyeron aproximadamente al 45 % de los valores basales a los 3 meses (recuento de linfocitos medio aproximado en sangre de $0,8 \times 10^9/l$) y permanecieron estables durante el tratamiento con ozanimod. Tras suspender el tratamiento con 0,92 mg de ozanimod, la mediana de tiempo hasta la recuperación de los linfocitos en sangre periférica a los valores normales fue de 30 días aproximadamente, con alrededor de un 80 % a un 90 % de los pacientes alcanzando los valores normales en el plazo de 3 meses (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Reducción de la calprotectina fecal

En los pacientes con CU, el tratamiento con ozanimod produjo una disminución del marcador inflamatorio, calprotectina fecal, durante el periodo de inducción, que se mantuvo durante el periodo de mantenimiento.

Frecuencia y ritmo cardíacos

Ozanimod puede producir una reducción transitoria de la frecuencia cardiaca al iniciar la administración (ver las secciones 4.4 y 4.8). Este efecto cronotrópico negativo está mecanísticamente relacionado con la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK) a través de la estimulación del receptor S1P₁ por ozanimod y sus metabolitos activos dando lugar a una hiperpolarización celular y a una excitabilidad reducida, observándose el efecto máximo en la frecuencia cardiaca en el plazo de 5 horas tras la administración. Debido a su antagonismo funcional en los receptores S1P₁, una pauta posológica de aumento escalonado de la dosis con 0,23 mg de ozanimod seguido de 0,46 mg y 0,92 mg desensibiliza sucesivamente los canales GIRK hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento. Despues del periodo de aumento escalonado de la dosis, con la administración continuada de ozanimod, la frecuencia cardiaca vuelve a los valores basales.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio aleatorizado, controlado con tratamiento activo y placebo para analizar exhaustivamente el intervalo QT, con una pauta posológica de aumento escalonado de la dosis de 14 días de 0,23 mg al día durante 4 días, 0,46 mg al día durante 3 días, 0,92 mg al día durante 3 días y 1,84 mg al día durante 4 días en sujetos sanos, no se observaron indicios de prolongación del intervalo QTc, como demostró el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95 % unilateral que estaba por debajo de 10 ms. El análisis de la concentración y el intervalo QTc con ozanimod y los metabolitos activos principales CC112273 y CC1084037, utilizando datos de otro estudio de fase 1, demostró que el límite superior

del IC del 95 % para el intervalo QTc derivado del modelo (corregido para el placebo y el valor basal) estaba por debajo de 10 ms a las concentraciones máximas alcanzadas con dosis $\geq 0,92$ mg de ozanimod una vez al día.

Eficacia clínica y seguridad

Esclerosis múltiple

Ozanimod se evaluó en dos ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados, doble ciego, doble simulación, de grupos paralelos y controlados con tratamiento activo, con diseños y variables similares, en pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR). El estudio 1, SUNBEAM, fue un estudio de 1 año con pacientes que continuaban con el tratamiento asignado después del mes 12 hasta que el último paciente incluido completó el estudio. El estudio 2, RADIANCE, fue un estudio de 2 años.

La dosis de ozanimod fue de 0,92 mg y 0,46 mg administrada por vía oral una vez al día, con una dosis inicial de 0,23 mg los días 1-4, seguida de un aumento escalonado hasta 0,46 mg los días 5-7 y la dosis asignada desde el día 8 en adelante. La dosis de IFN β -1a, el comparador activo, fue de 30 μ g por vía intramuscular una vez por semana.

Los dos estudios incluyeron a pacientes con enfermedad activa, definida como la presencia de al menos un brote el año anterior, o un brote en los dos años anteriores con indicios de al menos una lesión realizada con gadolinio (GdE) en el año anterior y tenían una puntuación de 0 a 5,0 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS).

Se realizaron evaluaciones neurológicas en la visita basal, cada 3 meses y en el momento de sospecha de un brote. Se realizaron RM en la visita basal (estudios 1 y 2), a los 6 meses (SUNBEAM), al año (estudios 1 y 2) y a los 2 años (RADIANCE).

La variable primaria en SUNBEAM y RADIANCE fue la tasa anualizada de brotes (TAB) durante el periodo de tratamiento (mínimo de 12 meses) en SUNBEAM y durante 24 meses en RADIANCE. Las variables secundarias clave incluyeron: 1) el número de lesiones nuevas o aumentadas de tamaño hiperintensas en T2 en la RM durante 12 y 24 meses; 2) el número de lesiones realizadas con gadolinio en T1 en la RM a los 12 y 24 meses; y 3) el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad, definida como un aumento de al menos 1 punto respecto a la puntuación basal en EDSS sostenido durante 12 semanas. La progresión confirmada de la discapacidad se evaluó de forma prospectiva en un análisis agrupado de los estudios 1 y 2.

En SUNBEAM, 1346 pacientes fueron aleatorizados a recibir ozanimod 0,92 mg ($n = 447$), ozanimod 0,46 mg ($n = 451$) o IFN β -1a IM ($n = 448$). El 94 % de los pacientes tratados con ozanimod 0,92 mg, el 94 % de los pacientes tratados con ozanimod 0,46 mg y el 92 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM completaron el estudio. En RADIANCE, 1313 pacientes fueron aleatorizados a recibir ozanimod 0,92 mg ($n = 433$), ozanimod 0,46 mg ($n = 439$) o IFN β -1a IM ($n = 441$). El 90 % de los pacientes tratados con ozanimod 0,92 mg, el 85 % de los pacientes tratados con ozanimod 0,46 mg y el 85 % de los pacientes tratados con IFN β -1a IM completaron el estudio. Los pacientes incluidos en los 2 estudios tenían una edad media de 35,5 años (intervalo: 18-55), el 67 % eran mujeres y el tiempo medio desde la aparición de los síntomas de EM era de 6,7 años. La mediana de la puntuación en EDSS en la visita basal era de 2,5; aproximadamente un tercio de los pacientes había recibido tratamiento modificador de la enfermedad (TME), predominantemente interferón o acetato de glatiramero. En la visita basal, el número medio de brotes en el año anterior era de 1,3 y el 45 % de los pacientes presentaba una o más lesiones realizadas con Gd en T1 (media: 1,7).

Los resultados de SUNBEAM y RADIANCE se presentan en la Tabla 3. Se ha demostrado la eficacia para 0,92 mg de ozanimod. El efecto de la dosis observado para las variables del estudio se muestra en la Tabla 3. La demostración de la eficacia de 0,46 mg fue menos sólida, ya que esta dosis no mostró un efecto significativo para la variable primaria en RADIANCE al tener en cuenta la estrategia preferida de distribución binomial negativa.

Tabla 3: Variables clínicas y de RM clave en pacientes con EMR del estudio 1, SUNBEAM, y el estudio 2, RADIANCE

Variables	SUNBEAM (≥ 1 año)*		RADIANCE (2 años)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %
Variables clínicas				
Tasa anualizada de brotes (variable primaria) Reducción relativa	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p <0,0001)		38 % (p <0,0001)	
Proporción sin recaídas**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Proporción con progresión confirmada de la discapacidad (PCD) a los 3 meses ^{†2} Cociente de riesgos (IC del 95 %)	7,6 % con ozanimod frente al 7,8 % con IFN β-1a IM 0,95 (0,679, 1,330)			
Proporción con PCD a los 6 meses ^{†2#} Cociente de riesgos (IC del 95 %)	5,8 % con ozanimod frente al 4,0 % con IFN β-1a IM 1,413(0,922, 2,165)			
Variables de RM				
Número medio de lesiones nuevas o crecientes hiperintensas en T2 en la RM ³ Reducción relativa	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p <0,0001)		42 % (p <0,0001)	
Número medio de lesiones realizadas con Gd en T1 ⁴ Reducción relativa	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p <0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* La duración media fue de 13,6 meses.

** El valor p nominal para las variables no se incluyó en las pruebas jerárquicas y no se ajustó para la multiplicidad.

† Progresión de la discapacidad definida como un aumento de 1 punto en EDSS confirmado 3 meses o 6 meses después.

En un análisis *a posteriori* con PCD a los 6 meses, que incluyó datos del estudio de extensión abierto (estudio 3), la frecuencia cardiaca (IC del 95 %) fue de 1,040 (0,730, 1,482).

¹ Prueba del orden logarítmico.

² Análisis agrupado planificado de forma prospectiva de los estudios 1 y 2.

³ Durante 12 meses en el estudio 1 y durante 24 meses en el estudio 2.

⁴ A los 12 meses en el estudio 1 y a los 24 meses en el estudio 2.

En SUNBEAM y RADIANCE, el tratamiento con ozanimod 0,92 mg dio lugar a reducciones en el cambio porcentual medio respecto del valor basal en el volumen cerebral normalizado en comparación con IFN beta-1a IM (-0,41 % frente a -0,61 %, y -0,71 % frente a -0,94 %, respectivamente, valor p nominal <0,0001 en ambos estudios).

En los estudios se incluyeron pacientes con enfermedad activa, definida conforme a las características clínicas y de estudios por imágenes, que recibieron y no recibieron previamente tratamiento modificador de la enfermedad. Los análisis *a posteriori* de poblaciones de pacientes con distintos niveles basales de actividad de la enfermedad, lo que incluye la enfermedad activa y la enfermedad muy activa, evidenciaron que la eficacia de ozanimod en las variables clínicas y de estudios por imágenes concordaba con la de la población general.

Datos a largo plazo

Los pacientes con EMRR que completaron los estudios SUNBEAM, RADIANCE, el estudio de extensión de fase 2 o el estudio de FC/FD de fase 1, pudieron entrar en una extensión abierta (estudio 3, DAYBREAK) y recibir ozanimod 0,92 mg una vez al día para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de ozanimod. En total, en el estudio DAYBREAK se trató a 2494 sujetos con

ozanimod 0,92 mg una vez al día (736 pacientes cambiaron de interferon beta-1a IM 30 µg una vez a la semana, 877 cambiaron de ozanimod 0,46 mg una vez al día y 881 continuaron con ozanimod 0,92 mg una vez al día) con una duración media del tratamiento de 68 meses hasta un máximo de 81 meses. La TAB ajustada para todos los sujetos durante el periodo de tratamiento fue de 0,098 (IC del 95 %: 0,082, 0,117), con un 69,1 % de los pacientes sin brotes. Los sujetos que continuaron con el tratamiento con ozanimod 0,92 mg en DAYBREAK tuvieron una TAB de 0,090 (IC del 95 %: 0,073, 0,111). Un total de 379 (15,2 %) sujetos experimentaron una progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses durante el estudio.

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de ozanimod se evaluaron en dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (TRUE NORTH-I [periodo de inducción] y TRUE NORTH-M [periodo de mantenimiento]) en pacientes adultos menores de 75 años con colitis ulcerosa activa de moderada a grave. TRUE NORTH-I incluyó a pacientes que fueron aleatorizados 2:1 a 0,92 mg de ozanimod o a placebo. Al periodo de inducción de 10 semanas (TRUE NORTH-I) le siguió un periodo de mantenimiento de 42 semanas, de retirada, aleatorizado (TRUE NORTH-M), lo que supone un total de 52 semanas de tratamiento. Ozanimod se administró en monoterapia (es decir, sin un uso concomitante de biológicos o de inmunosupresores no corticoesteroides) para la CU. Los datos disponibles sobre pacientes con CU \geq 65 años son limitados.

El estudio incluyó a pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave definida al inicio (semana 0) como un índice Mayo de 6 a 12, incluido un subíndice de endoscopia de Mayo de \geq 2.

TRUE NORTH-I (estudio de inducción)

En TRUE NORTH-I, los pacientes fueron aleatorizados a 0,92 mg de ozanimod administrado por vía oral una vez al día ($n = 429$) o a placebo ($n = 216$), comenzando con un aumento escalonado de la dosis (ver sección 4.2). Los pacientes recibieron aminosalicilatos concomitantes (p. ej., mesalazina 71 %; sulfasalazina 13 %) y/o corticoesteroides orales (33 %) a una dosis estable antes y durante el periodo de inducción.

Hubo un 30 % de pacientes con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF). De estos pacientes con tratamiento biológico previo, el 63 % recibió al menos dos o más biológicos que incluían bloqueantes del TNF; el 36 % no presentó ninguna respuesta a al menos un bloqueante del TNF; el 65 % perdió la respuesta a un bloqueante del TNF; el 47 % recibió un bloqueante del receptor de la integrina (p. ej., vedolizumab). El 41 % de los pacientes no respondió y/o presentó intolerancia a los immunomoduladores. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una mediana de índice Mayo de 9, con un 65 % de los pacientes que presentaba una puntuación inferior o igual a 9 y un 35 % que presentaba una puntuación superior a 9.

La variable primaria fue la remisión clínica en la semana 10, y las variables secundarias clave en la semana 10 fueron la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la curación mucosa.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ozanimod alcanzó la remisión clínica, la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la curación mucosa en comparación con los pacientes tratados con placebo en la semana 10, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en el periodo de inducción de TRUENORTH-I (en la semana 10)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Diferencia entre tratamientos % ^a (IC del 95 %)
	n	%	n	%	
Remisión clínica^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	66/299	22 %	10/151	7 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	13/130	10 %	3/65	5 %	
Respuesta clínica^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	157/299	53 %	44/151	29 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	48/130	37 %	12/65	19 %	
Mejoría endoscópica^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	97/299	32 %	18/151	12 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	20/130	15 %	7/65	11 %	
Curación mucosa^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	47/299	16 %	6/151	4 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	7/130	5 %	2/65	3 %	

IC = intervalo de confianza; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a Diferencia entre tratamientos (ajustada por los factores de estratificación de la exposición previa al bloqueante del TNF y el uso de corticoesteroides al inicio).

^b La remisión clínica se define como: subíndice de sangrado rectal = 0, subíndice de la frecuencia de deposiciones ≤ 1 (y una disminución de ≥ 1 punto respecto al subíndice de la frecuencia de deposiciones basal), y un subíndice de endoscopia ≤ 1 punto sin friabilidad.

^c La respuesta clínica se define como una reducción de ≥ 2 puntos y $\geq 35\%$ con respecto al valor basal en el índice Mayo de 9 puntos, y una reducción con respecto al valor basal del subíndice de la frecuencia de deposiciones de ≥ 1 punto o un subíndice de la frecuencia de deposiciones absoluto de ≤ 1 punto.

^d La mejoría endoscópica se define como una puntuación endoscópica de Mayo de ≤ 1 sin friabilidad.

^e La curación mucosa se define como una puntuación endoscópica de Mayo de ≤ 1 punto sin friabilidad y una remisión histológica (índice de Geboes <2,0, lo que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o en la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de las criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f p <0,0001.

^g p <0,001.

Subíndices del sangrado rectal y de la frecuencia de deposiciones

Se observaron disminuciones en los subíndices de sangrado rectal y de la frecuencia de las deposiciones desde la semana 2 (es decir, 1 semana después de completar el ajuste de la dosis requerido de 7 días) en los pacientes tratados con ozanimod. Nominalmente, una proporción significativamente mayor de sujetos alcanzó la remisión sintomática, definida como subíndice de sangrado rectal = 0, un subíndice de la frecuencia de deposiciones ≤ 1 y una disminución de ≥ 1 punto respecto al subíndice de la frecuencia de deposiciones basal, con 0,92 mg de ozanimod que con placebo en la semana 5 (27 % frente a 15 %) y en la semana 10 del periodo de inducción (37,5 % frente a 18,5 %).

Los pacientes que presentaron una disminución desde el inicio en el subíndice de la frecuencia de deposiciones y/o subíndice del sangrado rectal de al menos 1 punto, pero que no alcanzaron la

respuesta clínica o la remisión clínica en la semana 10 de TRUENORTH-I, presentaron una mayor tasa de remisión sintomática después de 5 semanas adicionales de tratamiento con ozanimod, 21 % (26/126). La tasa de remisión sintomática en estos pacientes siguió aumentando durante 46 semanas adicionales de tratamiento, 50 % (41/82).

TRUENORTH-M (estudio de mantenimiento)

Para ser aleatorizados al tratamiento en el estudio de mantenimiento (TRUENORTH-M), los pacientes tenían que haber recibido 0,92 mg de ozanimod y presentar una respuesta clínica en la semana 10 del periodo de inducción. Los pacientes podían proceder de TRUENORTH-I o de un grupo que hubiera recibido 0,92 mg de ozanimod de forma abierta. Los pacientes fueron realeatorizados de forma doble ciego (1:1) para recibir 0,92 mg de ozanimod ($n = 230$) o placebo ($n = 227$) durante 42 semanas. La duración total del estudio fue de 52 semanas, incluidos los períodos de inducción y mantenimiento. La evaluación de la eficacia se realizó en la semana 52. El uso de aminosalicilatos concomitantes debía permanecer estable hasta la semana 52. Los pacientes que tomaban corticoesteroides concomitantes debían reducir gradualmente su dosis al entrar en el periodo de mantenimiento.

Al entrar en el estudio, el 35 % de los pacientes presentaba remisión clínica, el 29 % de los pacientes estaba en tratamiento con corticoesteroides y el 31 % de los pacientes había sido tratado previamente con bloqueantes del TNF.

Como se muestra en la Tabla 5, la variable primaria fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52. Las variables secundarias clave en la semana 52 fueron la proporción de pacientes con respuesta clínica, la mejoría endoscópica, el mantenimiento de la remisión clínica en la semana 52 en el grupo de pacientes que presentaron remisión en la semana 10, la remisión clínica sin corticoesteroides, la curación mucosa y la remisión clínica mantenida en el tiempo.

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en el periodo de mantenimiento en TRUENORTH-M (en la semana 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Diferencia entre tratamientos % ^a (IC del 95 %)
	n	%	n	%	
Remisión clínica^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	63/154	41 %	35/158	22 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	22/76	29 %	7/69	10 %	
Respuesta clínica^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	96/154	62 %	76/158	48 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	42/76	55 %	17/69	25 %	
Mejoría endoscópica^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)^j
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	77/154	50 %	48/158	30 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	28/76	37 %	12/69	17 %	
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 52 en el grupo de pacientes que presentaron remisión en la semana 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	37/64	58 %	19/58	33 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	4/15	27 %	3/17	18 %	

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Diferencia entre tratamientos % ^a (IC del 95 %)
	n	%	n	%	
Remisión clínica sin corticoesteroides^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	55/154	36 %	31/158	20 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	18/76	24 %	7/69	10 %	
Curación mucosa^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	51/154	33 %	28/158	18 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	17/76	22 %	4/69	6 %	
Remisión clínica mantenida en el tiempo^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Sin exposición previa a bloqueantes del TNF	37/154	24 %	19/158	12 %	
Exposición previa a bloqueantes del TNF	4/76	5 %	3/69	4 %	

IC = intervalo de confianza; TNF = factor de necrosis tumoral.

^a Diferencia entre tratamientos (ajustada por los factores de estratificación de la remisión clínica y el uso concomitante de corticoesteroides en la semana 10).

^b La remisión clínica se define como: subíndice de sangrado rectal = 0, subíndice de la frecuencia de deposiciones ≤ 1 (y una disminución de ≥ 1 punto respecto al subíndice de la frecuencia de deposiciones basal), y un subíndice de endoscopia ≤ 1 sin friabilidad.

^c La respuesta clínica se define como una reducción de ≥ 2 y $\geq 35\%$ con respecto al valor basal en el índice Mayo de 9 puntos, y una reducción con respecto al valor basal del subíndice de la frecuencia de deposiciones de ≥ 1 o un subíndice de la frecuencia de deposiciones absoluto de ≤ 1 .

^d La mejoría endoscópica se define como una puntuación endoscópica ≤ 1 sin friabilidad.

^e Mantenimiento de la remisión definido como remisión clínica en la semana 52 en el grupo de pacientes en remisión clínica en la semana 10.

^f La remisión sin corticoesteroides se define como la remisión clínica en la semana 52 mientras se está sin corticoesteroides durante ≥ 12 semanas.

^g La curación mucosa se define como una puntuación endoscópica de Mayo de ≤ 1 sin friabilidad y una remisión histológica (índice de Geboes $<2,0$, lo que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o en la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de las criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^h La remisión clínica mantenida en el tiempo se define como la remisión clínica en la semana 10 y en la semana 52 en todos los sujetos que entraron en el periodo de mantenimiento.

ⁱ p <0,0001.

^j p <0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Curación mucosa sin corticoesteroides y remisión sintomática sin corticoesteroides (2 componentes)

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados de forma continuada con 0,92 mg de ozanimod frente a los realeatorizados a placebo alcanzó una remisión sintomática sin corticoesteroides (al menos 12 semanas) (42,2 % con ozanimod frente a 30,4 % con placebo) y una mejoría endoscópica sin corticoesteroides (al menos 12 semanas) (40,0 % con ozanimod frente a 23,3 % con placebo) en la semana 52.

Remisión histológica en la semana 10 y 52

La remisión histológica (definida como un índice de Geboes $<2,0$ puntos) se evaluó en la semana 10 de TRUENORTH-I y en la semana 52 de TRUENORTH-M. En la semana 10, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod alcanzó la remisión histológica (18 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (7 %). En la semana 52, se observó el mantenimiento de este efecto con una proporción significativamente mayor de pacientes en remisión histológica en los pacientes tratados con 0,92 mg de ozanimod (34 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (16 %).

Datos a largo plazo

Los pacientes que no lograron una respuesta clínica al final del periodo de inducción, que perdieron la respuesta en el periodo de mantenimiento o que completaron el estudio TRUENORTH fueron elegibles para entrar en un estudio de extensión abierto y recibieron 0,92 mg de ozanimod. Entre los pacientes que entraron en el estudio de extensión abierto, la remisión clínica, la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la remisión sintomática se mantuvieron en general hasta la semana 142. No se identificaron nuevos problemas de seguridad en esta extensión del estudio en los pacientes con colitis ulcerosa (con una duración media del tratamiento de 22 meses).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ozanimod en uno o más grupos de la población pediátrica en EM y en CU (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ozanimod se metaboliza de forma extensa en seres humanos para formar diversos metabolitos activos circulantes, incluidos dos metabolitos activos principales, CC112273 y CC1084037, con una actividad y una selectividad para S1P₁ y S1P₅ similares al compuesto original. La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) de ozanimod, CC112273 y CC1084037 aumentaron de forma proporcional en el intervalo de dosis de ozanimod de 0,46 mg a 0,92 mg (0,5 a 1 vez la dosis recomendada). Tras la administración de dosis múltiples, aproximadamente el 94 % de las sustancias activas circulantes totales se debe a ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) y CC1084037 (15 %). A una dosis de 0,92 mg por vía oral una vez al día en la EMRR, las medias geométricas [coeficiente de variación (CV %)] de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC_{0-24h} en estado estacionario fueron de 231,6 pg/ml (37,2 %) y 4223 pg*h/ml (37,7 %), respectivamente, con ozanimod, y de 6378 pg/ml (48,4 %) y 132861 pg*h/ml (45,6 %), respectivamente, con CC112273. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-24h} de CC1084037 son aproximadamente el 20 % de los valores de CC112273. Los factores que afectan a CC112273 son aplicables a CC1084037 ya que son metabolitos interconvertibles. El análisis de farmacocinética poblacional indicó que no había diferencias significativas en estos parámetros farmacocinéticos en los pacientes con EM recidivante o con CU.

Absorción

El $t_{\text{máx}}$ de ozanimod es aproximadamente de 6-8 horas. El $t_{\text{máx}}$ de CC112273 es aproximadamente de 10 horas.

La administración de ozanimod con una comida rica en grasas y con alto contenido calórico no tuvo ningún efecto en la exposición de ozanimod ($C_{\text{máx}}$ y AUC). Por lo tanto, ozanimod se puede tomar sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio (CV%) de ozanimod (Vz/F) fue de 5590 litros (27 %), lo que indica una distribución extensa en los tejidos. La unión de ozanimod a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 98,2 %. La unión de CC112273 y CC1084037 a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 99,8 % y del 99,3 %, respectivamente.

Biotransformación

Ozanimod se metaboliza ampliamente por múltiples vías de biotransformación que incluyen la aldehídodeshidrogenasa y la alcohol deshidrogenasa (ALDH/ADH), las isoformas 3A4 y 1A1 del citocromo P450 (CYP) y la microflora intestinal, sin que predomine ningún sistema enzimático único en el metabolismo global. Tras la administración de dosis repetidas, las AUC de los dos metabolitos activos principales, CC112273 y CC1084037, exceden el AUC de ozanimod en 13 veces y 2,5 veces, respectivamente. Los estudios *in vitro* indicaron que la MAO-B es responsable de la formación de CC112273 (a través de un metabolito activo intermedio de menor importancia, RP101075) mientras

que la CYP2C8 y las oxidorreductasas desempeñan un papel en el metabolismo de CC112273. CC1084037 se forma directamente a partir de CC112273 y se somete a un metabolismo reversible para formar CC112273. La interconversión entre estos 2 metabolitos activos está mediada por las carbonilo reductasas (CBR), la aldoceto reductasa (AKR) 1C1/1C2 y/o la 3 β y 11 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa (HSD).

Eliminación

El aclaramiento oral aparente medio (CV %) de ozanimod fue de aproximadamente 192 l/h (37 %). La semivida ($t_{1/2}$) plasmática media (CV %) de ozanimod fue de aproximadamente 21 horas (15 %). El estado estacionario de ozanimod se alcanzó en un plazo de 7 días, con una proporción de acumulación estimada de aproximadamente 2 días tras la administración oral repetida de 0,92 mg una vez al día.

La semivida ($t_{1/2}$) efectiva media (CV %) basada en el modelo de CC112273 fue de aproximadamente 11 días (104 %) en los pacientes con EMR, con un tiempo medio (CV%) hasta alcanzar el estado estacionario de aproximadamente 45 días (45 %) y una proporción de acumulación de aproximadamente 16 (101 %), lo que indica el predominio de CC112273 sobre ozanimod. Los niveles plasmáticos de CC112273 y de su metabolito directo interconvertible, CC1084037, disminuyeron de forma paralela en la fase terminal, dando lugar a valores de $t_{1/2}$ similares para los dos metabolitos. Se espera que el tiempo hasta alcanzar el estado estacionario y la proporción de acumulación de CC1084037 sean similares a CC112273.

Tras una dosis única por vía oral de 0,92 mg de [14C]-ozanimod, aproximadamente el 26 % y el 37 % de la radioactividad se recuperaron en la orina y las heces, respectivamente, principalmente en forma de metabolitos inactivos. Las concentraciones de ozanimod, de CC112273 y de CC1084037 en la orina fueron insignificantes, lo que indica que el aclaramiento renal no es una vía de excreción importante de ozanimod, CC112273 y CC1084037.

Farmacocinética en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

En un ensayo específico de la insuficiencia renal, tras una dosis única por vía oral de ozanimod 0,23 mg, las exposiciones (AUC_{0- ∞}) de ozanimod y de CC112273 fueron aproximadamente un 27 % más alta y un 23 % más baja, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal terminal ($n = 8$) en comparación con los pacientes con función renal normal ($n = 8$). En función de este ensayo, la insuficiencia renal no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ozanimod o de CC112273. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En estudios de dosis única y dosis múltiples en sujetos con enfermedad hepática crónica, no se observó un impacto significativo de la insuficiencia hepática crónica leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) en la farmacocinética de ozanimod o del metabolito principal CC112273 en el día 1, el día 5 o el día 8 de administración. Tras el aumento escalonado de la dosis en el segundo ensayo, la administración de 0,92 mg de ozanimod produjo un aumento del 99,64 % al 129,74 % en la media del AUC_{0- ∞} libre de CC112273 y CC1084037 (determinada hasta 64 días después de la dosis) en sujetos con insuficiencia hepática crónica leve o moderada con respecto a los sujetos sanos de control. Se recomienda a los pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) que completen la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis de 7 días y, a continuación, tomen 0,92 mg en días alternos (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética de ozanimod en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) está contraindicado (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la exposición en estado estacionario (AUC) de CC112273 en pacientes mayores de 65 años era aproximadamente un 3-4 % mayor que en pacientes

de 45-65 años y un 27 % mayor que en pacientes adultos menores de 45 años. No hay una diferencia significativa en la farmacocinética en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se dispone de datos relativos a la administración de ozanimod a pacientes pediátricos o adolescentes (<18 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratones (hasta 4 semanas), en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 39 semanas), ozanimod afectó notablemente al sistema linfoide (linfopenia, atrofia linfoide y respuesta reducida de los anticuerpos) y aumentó los pesos de los pulmones y la incidencia de infiltrados alveolares mononucleares, lo que es compatible con su actividad primaria en los receptores S1P₁ (ver sección 5.1). En las concentraciones sin efecto adverso observado en los estudios de toxicidad crónica, las exposiciones sistémicas a los desproporcionados metabolitos activos principales y persistentes en seres humanos CC112273 y CC1084037 (ver sección 5.2), e incluso a las sustancias activas humanas totales (ozanimod combinado con los metabolitos mencionados), fueron inferiores a las esperadas en los pacientes que recibieron la dosis máxima en humanos de 0,92 mg de ozanimod.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Ozanimod y sus principales metabolitos activos en seres humanos no mostraron potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

Se evaluó ozanimod para determinar su carcinogenicidad en un bioensayo de 6 meses en ratones Tg.rasH2 y en un bioensayo de 2 años en ratas. En el bioensayo de 2 años en ratas, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento a ninguna dosis de ozanimod. Sin embargo, la exposición de los metabolitos a la dosis más alta analizada fue de un 62 % de la exposición en seres humanos para CC112273 y de un 18 % de la exposición en seres humanos para CC1084037 a la dosis clínica máxima de 0,92 mg de ozanimod.

En el estudio de 6 meses en ratones Tg.rasH2, se observó un aumento de los hemangiosarcomas relacionado con la dosis y estadísticamente significativo. A la dosis baja (8 mg/kg/día), la incidencia de hemangiosarcomas aumentó de manera estadísticamente significativa en machos y tanto en machos como en hembras a las dosis media y alta (25 mg/kg/día y 80 mg/kg/día), en comparación con los controles simultáneos. A diferencia de las ratas y los seres humanos, los agonistas de los receptores de S1P₁ en los ratones dan lugar a una producción sostenida del factor de crecimiento placentario 2 (PLGF2) y, posteriormente, a mitosis persistente de las células endoteliales vasculares, lo que posiblemente produce los hemangiosarcomas específicos de la especie con los agonistas de S1P₁. Por tanto, los hemangiosarcomas relacionados con los agonistas de los receptores de S1P₁ en ratones pueden ser específicos de la especie y no predictivos de riesgos en los seres humanos.

No se observaron otros tumores relacionados con el tratamiento con ninguna dosis en el estudio en ratones Tg.rasH2. A la dosis más baja analizada, la exposición en ratones Tg.rasH2 a los dos desproporcionados metabolitos activos principales CC112273 y CC1084037 en seres humanos alcanzó unos niveles 2,95 veces y 1,4 veces superiores a la exposición en seres humanos a la dosis clínica máxima de 0,92 mg de ozanimod, respectivamente.

Toxicidad para la reproducción

Ozanimod no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni femenina hasta aproximadamente 150 veces la exposición sistémica a las sustancias activas totales (ozanimod combinado con los metabolitos CC112273 y CC1084037) a la dosis máxima en seres humanos de 0,92 mg de ozanimod.

El desarrollo embriofetal se vio perjudicado por el tratamiento materno con ozanimod, observándose márgenes de seguridad bajos (ratas) o ausencia de los mismos (conejos) comparándolos con las exposiciones sistémicas a las sustancias activas totales, lo que dio lugar a mortalidad embrionaria y teratogenicidad (edema generalizado/anasarca y testículos desplazados en ratas, y vértebras caudales desplazadas y malformaciones de los grandes vasos en conejos). Los hallazgos vasculares en ratas y conejos coinciden con la farmacología de S1P₁ prevista.

El desarrollo prenatal y posnatal no se vio afectado por la administración de ozanimod hasta 5,6 veces la exposición sistémica a las sustancias activas totales a la dosis máxima en seres humanos de 0,92 mg de ozanimod. Ozanimod y sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa sódica
Esterato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Zeposia 0,23 mg y 0,46 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Zeposia 0,92 mg
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Polipropilenglicol (E1520)
Solución de amoniaco concentrado (E527)
Hidróxido de potasio (E525)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de cloruro de polivinilo (PVC)/policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/lámina de aluminio.

Envase de inicio del tratamiento: Zeposia 0,23 mg y 0,46 mg

Tamaño del envase de 7 cápsulas duras (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Envase de mantenimiento: Zeposia 0,92 mg

Tamaño del envase de 28 o 98 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Envase de inicio del tratamiento: Zeposia 0,23 mg/0,46 mg cápsulas duras

EU/1/20/1442/001 (tamaño del envase de 7 cápsulas duras)

Envase de mantenimiento: Zeposia 0,92 mg cápsulas duras

EU/1/20/1442/002 (tamaño del envase de 28 cápsulas duras)

EU/1/20/1442/003 (tamaño del envase de 98 cápsulas duras)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/mayo/2020

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Zeposia (ozanimod) en cada Estado miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El TAC debe garantizar que en cada Estado miembro donde se comercialice ozanimod, todos los profesionales sanitarios que tengan la intención de prescribir ozanimod reciban un paquete informativo para profesionales sanitarios que contenga lo siguiente:

- Información sobre dónde encontrar la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) más reciente.
- Lista de verificación para profesionales sanitarios.

- Guía del paciente/cuidador.
- Tarjeta del paciente.

Lista de verificación para profesionales sanitarios

La lista de verificación para profesionales sanitarios debe contener los siguientes mensajes clave:

- Aumento escalonado de la dosis al inicio del tratamiento
 - Iniciar el tratamiento con 0,23 mg una vez al día los días 1-4; a continuación, aumentar la dosis a 0,46 mg una vez al día los días 5-7. Tras el aumento escalonado de la dosis de 7 días, la dosis es de 0,92 mg una vez al día, comenzando el día 8.
 - Se recomienda a los pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) que completen la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis de 7 días y, a continuación, tomen 0,92 mg en días alternos.
- Reinicio del tratamiento tras la interrupción del tratamiento
 - Se recomienda la misma pauta posológica de aumento escalonado de la dosis descrita anteriormente si el tratamiento se interrumpe durante:
 - 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento;
 - más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento;
 - más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.
- Si el tratamiento se interrumpe durante períodos de tiempo inferiores a los anteriormente mencionados, se debe continuar el tratamiento con la siguiente dosis que estaba prevista.
- Requisitos de monitorización al inicio del tratamiento:

Antes de administrar la primera dosis

- Realizar un electrocardiograma (ECG) inicial antes de la primera dosis de ozanimod.
- Tener en cuenta los resultados más recientes de las pruebas funcionales hepáticas (últimos 6 meses) para los niveles de transaminasas y bilirrubina.
- Tener en cuenta los resultados más recientes del hemograma completo (últimos 6 meses o tras la interrupción del tratamiento previo), incluido el recuento de linfocitos.
- Programar una evaluación oftalmológica antes de iniciar el tratamiento con ozanimod en pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de enfermedad retiniana.
- Disponer de un resultado negativo confirmado en la prueba de embarazo en mujeres con capacidad de gestación antes de iniciar el tratamiento con ozanimod.

Hasta 6 horas después de la primera dosis para los pacientes en los que es necesario tenerlos en observación tras la primera dosis

- En pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes (frecuencia cardíaca en reposo <55 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo I de Mobitz] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca).
 - Monitorizar durante 6 horas después de la primera dosis de ozanimod para detectar signos y síntomas de bradicardia sintomática, con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora.
 - Realizar un ECG antes y al final del periodo de monitorización de 6 horas.
- Es posible que sea necesario prolongar la monitorización en los siguientes casos si a las 6 horas después de la dosis se observa:
 - frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;
 - frecuencia cardíaca que alcanza un valor más bajo tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;
 - indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG a las 6 horas tras la administración;
 - intervalo QTc \geq 500 ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se continuará la monitorización hasta el día siguiente, y se repetirá el periodo de monitorización de 6 horas tras la segunda dosis de ozanimod.

- En caso de iniciar el tratamiento con ozanimod en pacientes con:
 - Antecedentes de parada cardiaca, enfermedad cerebrovascular, hipertensión no controlada o apnea del sueño grave sin tratar, antecedentes de síncope recurrente o bradicardia sintomática.
 - Prolongación del intervalo QT significativa preexistente (QTc superior a 500 ms) u otros riesgos de prolongación del intervalo QT, y pacientes que reciben medicamentos que no sean betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio que pueden potenciar la bradicardia.
 - Antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol).

Se debe consultar a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con ozanimod para determinar si es seguro iniciar ozanimod y determinar la estrategia de monitorización más adecuada.
- Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con ozanimod en pacientes que toman medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca.
- Ozanimod está contraindicado en pacientes con:
 - Estado de inmunodeficiencia con predisposición a presentar infecciones oportunistas sistémicas.
 - Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.
 - Neoplasias malignas activas.
 - Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
 - infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA) en los últimos 6 meses.
 - Antecedentes o presencia de bloqueo AV de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal, a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
 - Durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Ozanimod reduce el recuento de linfocitos de sangre periférica. Se debe comprobar el hemograma completo en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento (últimos 6 meses o tras la interrupción del tratamiento anterior) y monitorizar periódicamente durante el tratamiento con ozanimod. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma que el recuento de linfocitos es $<0,2 \times 10^9/l$ y se puede considerar su reanudación si el valor es $>0,5 \times 10^9/l$.
- Ozanimod tiene un efecto inmunodepresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluidas las infecciones oportunistas, y puede aumentar el riesgo de presentar neoplasias malignas, incluidas las cutáneas. Se debe supervisar estrechamente a los pacientes, especialmente a aquellos con afecciones simultáneas o factores de riesgo conocidos como haber recibido tratamiento previo con inmunosupresores. Si se sospecha este riesgo, se debe considerar la interrupción del tratamiento de forma individualizada.
 - Se debe retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con infección activa grave hasta que se resuelva dicha infección. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en caso de aparición de infecciones graves. No se deben administrar tratamientos inmunodepresores no corticoesteroides, antineoplásicos ni inmunomoduladores de forma concomitante debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario.
 - Se recomienda supervisar la posible aparición de carcinoma basocelular u otras neoplasias cutáneas. Se debe advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Los pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB o fotoquimioterapia PUVA.
- Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de infección inmediatamente a su médico prescriptor durante el tratamiento con ozanimod y hasta 3 meses después de interrumpirlo.
 - Se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata en pacientes con síntomas de infección mientras reciben tratamiento, o en los 3 meses siguientes a la interrupción del mismo, con ozanimod.

- Los médicos prescriptores deben estar atentos por si aparecen síntomas clínicos, incluidos síntomas neurológicos o psiquiátricos imprevistos, o si los hallazgos de la RM son indicativos de LMP. Si se sospecha LMP, se debe realizar una evaluación neurológica y física completa (incluso la posibilidad de realizar una RM) y se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod hasta que la LMP se haya descartado. Si se confirma la LMP, se debe suspender el tratamiento con ozanimod. Se han descrito casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en pacientes con EM tratados con moduladores de los receptores S1P, que desarrollaron LMP y posteriormente suspendieron el tratamiento. El tiempo transcurrido hasta la aparición del SIRI en pacientes con LMP fue generalmente de semanas a meses tras la suspensión del modulador del receptor S1P. Se debe monitorizar el desarrollo del SIRI y administrar un tratamiento adecuado de la inflamación asociada.
 - Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuadas durante el tratamiento con ozanimod y hasta 3 meses después de interrumpirlo. Comprobar el estado de los anticuerpos del virus de la varicela zóster (VVZ) en aquellos pacientes que no dispongan de antecedentes de varicela confirmados por un profesional sanitario o de inmunidad documentada frente a la varicela. Si el resultado es negativo, se recomienda la administración de la vacuna contra la VVZ al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento con ozanimod.
- Ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
 - Se debe confirmar un resultado negativo en la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres con capacidad de gestación. La prueba se debe repetir a intervalos adecuados.
 - Se debe informar a las mujeres con capacidad de gestación sobre el riesgo de ozanimod para el feto antes de iniciar el tratamiento; dicha información se facilita en la tarjeta del paciente.
 - Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ozanimod y durante al menos 3 meses tras la interrupción del tratamiento con ozanimod.
 - El tratamiento con ozanimod se debe interrumpir 3 meses antes de planificar un embarazo.
 - Mientras estén en tratamiento, las mujeres no se deben quedar embarazadas. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento, se debe interrumpir ozanimod. Se debe dar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento con ozanimod, y se deben realizar ecografías.
 - Se puede presentar recurrencia de la actividad de la enfermedad al interrumpir el tratamiento con ozanimod por un embarazo o la planificación de un embarazo.
- Se debe monitorizar la función hepática (niveles de transaminasas y bilirrubina) en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con ozanimod y, a partir de ese momento, de forma periódica.
- La tensión arterial se debe monitorizar periódicamente durante el tratamiento con ozanimod.
- Se debe evaluar a los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular y, si se confirman, se debe suspender el tratamiento con ozanimod. A los pacientes con diabetes mellitus, uveítis o antecedentes de enfermedad retiniana se les debe realizar una evaluación oftalmológica antes de comenzar el tratamiento con ozanimod y evaluaciones de seguimiento mientras reciben el tratamiento
- Los médicos prescriptores deben proporcionar a los pacientes/cuidadores la guía del paciente/cuidador y la tarjeta del paciente.

Guía del paciente/cuidador

La guía del paciente/cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:

- Qué es ozanimod y cómo funciona.
- Qué es la esclerosis múltiple.
- Qué es la colitis ulcerosa.
- Los pacientes deben leer detenidamente el prospecto antes de iniciar el tratamiento y deben conservarlo en caso de que necesiten consultararlo durante el tratamiento.

- Importancia de notificar las reacciones adversas.
- Los pacientes deben someterse a un ECG inicial antes de recibir la primera dosis de ozanimod.
- Ozanimod no se debe utilizar si ha sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho, ictus o ataque isquémico transitorio o ciertos tipos de insuficiencia cardiaca grave en los últimos 6 meses o si presenta ciertos tipos de latidos cardiacos irregulares o anormales (arritmia); su médico comprobará su corazón antes de iniciar el tratamiento. Se debe tener precaución con el uso concomitante de medicamentos que ralentizan la frecuencia cardiaca. Por lo tanto, los pacientes deben informar que están recibiendo tratamiento con ozanimod a todos los médicos que consulten.
- En los pacientes con ciertas afecciones cardiacas, se debe monitorizar la frecuencia cardiaca durante 6 o más horas después de la primera dosis de ozanimod, incluidos los controles del pulso y de la tensión arterial cada hora. En estos pacientes se debe realizar un ECG antes y después de 6 horas de la administración de ozanimod.
- Los pacientes deben notificar de inmediato cualquier síntoma que indique una frecuencia cardiaca baja (p. ej., mareo, vértigo, náuseas o palpitaciones) después de la primera dosis de ozanimod.
- Los pacientes deben informar al médico prescriptor si se interrumpe el tratamiento, ya que puede ser necesario repetir la pauta posológica de aumento escalonado de la dosis inicial, en función de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ozanimod.
- Los pacientes deben notificar a sus médicos cualquier síntoma/signo neurológico y/o psiquiátrico imprevisto (por ejemplo, aparición repentina de cefalea intensa, confusión, convulsiones, debilidad progresiva, torpeza y cambios en la visión) o deterioro neurológico acelerado.
- Si los pacientes creen que la EM está empeorando o si notan algún síntoma nuevo durante y después del tratamiento con Zeposia, por ejemplo, cambios de humor o comportamiento, debilidad nueva o que empeora en un lado del cuerpo, cambios en la visión, confusión, pérdidas de memoria o dificultades en el habla y la comunicación. Estos pueden ser síntomas de LMP o de una reacción inflamatoria (conocida como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o SIRI) que puede producirse en pacientes con LMP cuando Zeposia se elimina del organismo después de dejar de tomarlo.
- Se recomienda que los pacientes se vacunen contra el virus de la varicela zóster (varicela) un mes antes de iniciar el tratamiento con ozanimod si el paciente no está protegido y quiere tener protección contra el virus.
- Los signos y síntomas de infección se deben notificar inmediatamente al médico prescriptor durante y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento con ozanimod.
- Cualquier síntoma de deficiencia visual se debe notificar inmediatamente al médico prescriptor durante y hasta 3 meses después de la interrupción del tratamiento con ozanimod.
- Ozanimod no se debe utilizar durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz. Las mujeres con capacidad de gestación deben:
 - Recibir información sobre los riesgos graves para el feto.
 - Disponer de una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con ozanimod. La prueba se debe repetir a intervalos adecuados.
 - Recibir información sobre los requisitos de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y como mínimo hasta 3 meses después de interrumpir el tratamiento con ozanimod.
 - Recibir información de que se puede presentar recurrencia de la actividad de la enfermedad al interrumpir el tratamiento con ozanimod por un embarazo o la planificación de un embarazo.
 - Notificar inmediatamente al médico prescriptor cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante y hasta 3 meses después de interrumpir el tratamiento con ozanimod. Se deben realizar ecografías de ser necesario.
- Se debe realizar una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento; se debe controlar la función hepática en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con ozanimod y, a partir de entonces, de manera periódica. Los pacientes deben notificar a su médico si experimentan coloración amarillenta en la piel o en los ojos, orina inusualmente oscura, dolor

en el lado derecho del área estomacal, cansancio, pérdida del apetito o náuseas sin causa aparente y vómitos, ya que pueden ser signos de daño hepático.

- La tensión arterial se debe monitorizar periódicamente durante el tratamiento con ozanimod.
- Ozanimod puede aumentar el riesgo de cáncer de piel. Los pacientes deben limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) utilizando ropa protectora y aplicando crema solar regularmente (con un alto factor de protección solar).

Tarjeta del paciente

La tarjeta del paciente (para mujeres con capacidad de gestación) debe contener los siguientes mensajes clave:

- Ozanimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
- Los médicos proporcionarán asesoramiento antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica a partir de entonces sobre el riesgo teratogénico de ozanimod y las medidas necesarias para minimizar el riesgo.
- Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras estén tomando ozanimod y durante 3 meses tras la interrupción del tratamiento.
- Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba de embarazo y el médico prescriptor debe comprobar que el resultado sea negativo. Se debe repetir a intervalos adecuados.
- Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con ozanimod. Se debe brindar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento con ozanimod, y se deben realizar ecografías.
- Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. El tratamiento con ozanimod se debe interrumpir 3 meses antes de planificar un embarazo.
- Se puede presentar recurrencia de la actividad de la enfermedad al interrumpir el tratamiento con ozanimod por un embarazo o la planificación de un embarazo.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE DE INICIO QUE CONTIENE 1 SEMANA DE TRATAMIENTO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras
Zeposia 0,46 mg cápsulas duras
ozanimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura de 0,23 mg contiene 0,23 mg de ozanimod (como clorhidrato).
Cada cápsula dura de 0,46 mg contiene 0,46 mg de ozanimod (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Consultar el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

Envase de inicio del tratamiento

Cada envase de 7 cápsulas duras para un esquema de 1 semana de tratamiento contiene:

4 cápsulas duras de 0,23 mg

3 cápsulas duras de 0,46 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Semana 1

Día 1-día 7

Consultar la tarjeta del estuche para la dosis diaria

Se incluirá el código QR

www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1442/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PARA EL ENVASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras
Zeposia 0,46 mg cápsulas duras
ozanimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zeposia 0,92 mg cápsulas duras
ozanimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura de 0,92 mg contiene 0,92 mg de ozanimod (como clorhidrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Consultar el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas duras
98 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Se incluirá el código QR
www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1442/002 (tamaño del envase de 28 cápsulas duras)
EU/1/20/1442/003 (tamaño del envase de 98 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Zeposia 0,92 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zeposia 0,92 mg cápsulas duras
ozanimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zeposia 0,23 mg cápsulas duras
Zeposia 0,46 mg cápsulas duras
Zeposia 0,92 mg cápsulas duras
ozanimod

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zeposia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeposia
3. Cómo tomar Zeposia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zeposia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zeposia y para qué se utiliza

Zeposia contiene el principio activo ozanimod que pertenece a un grupo de medicamentos que pueden reducir el número de glóbulos blancos (linfocitos) que circulan libremente en el organismo.

Zeposia está indicado para las siguientes enfermedades:

- esclerosis múltiple
- colitis ulcerosa.

Esclerosis múltiple

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) con enfermedad activa.

- La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad en la que el sistema inmunitario (las defensas del organismo, incluidos los glóbulos blancos) ataca erróneamente a la vaina protectora que envuelve los nervios del cerebro y la médula espinal. Esto impide que los nervios funcionen correctamente y puede producir síntomas como entumecimiento, dificultad para andar y problemas de visión y de equilibrio.
- En la esclerosis múltiple remitente-recurrente, los ataques a las células nerviosas van seguidos de periodos de recuperación. Los síntomas pueden desaparecer durante los períodos de recuperación, aunque pueden permanecer algunos de ellos.

Zeposia ayuda a combatir los ataques sobre los nervios impidiendo que ciertos glóbulos blancos lleguen al cerebro y a la médula espinal donde podrían causar inflamación y dañar la vaina protectora de los nervios.

Colitis ulcerosa

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave.

- La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si tiene colitis ulcerosa, primero se le administrarán otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o es

intolerante a estos medicamentos, se le puede administrar Zeposia para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Zeposia ayuda a reducir la inflamación en la colitis ulcerosa impidiendo que ciertos glóbulos blancos lleguen al revestimiento intestinal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeposia

No tome Zeposia:

- si es alérgico a ozanimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si su profesional sanitario le ha dicho que su sistema inmunitario está muy debilitado
- si ha tenido un ataque al corazón, una angina de pecho, un ictus o un mini-ictus (un ataque isquémico transitorio [AIT]) o ciertos tipos de insuficiencia cardiaca grave en los últimos 6 meses
- si tiene ciertos tipos de latido cardíaco irregular o anormal (arritmia); su médico comprobará su corazón antes de iniciar el tratamiento
- si tiene una infección grave como hepatitis o tuberculosis
- si tiene cáncer
- si tiene problemas hepáticos graves
- si está embarazada o tiene posibilidad de quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Zeposia si:

- tiene la frecuencia cardíaca lenta o toma o ha tomado recientemente medicamentos que ralentizan la frecuencia cardíaca (como betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio)
- tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave) sin tratar
- tiene problemas de hígado
- tiene una infección
- tiene niveles bajos de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos
- nunca ha tenido, o no está seguro si ha tenido, varicela
- ha recibido recientemente o tiene previsto recibir una vacuna
- usted u otras personas observan un empeoramiento de los síntomas de la EM así como algún síntoma nuevo o poco habitual. Estos síntomas se pueden deber a una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si se confirma la LMP, su médico interrumpirá el tratamiento con Zeposia. Sin embargo, algunas personas pueden sufrir una reacción al retirar Zeposia. Esta reacción (conocida como SIRI o síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria) puede hacer que su enfermedad empeore, incluido el empeoramiento de la función cerebral
- ha tenido alguna vez problemas de visión u otros síntomas de acumulación de líquido en la zona central de la retina llamada mácula (una enfermedad llamada edema macular)
- tiene inflamación ocular (uveítis)
- tiene diabetes (que puede producir problemas en los ojos)
- tiene enfermedad pulmonar grave (fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Antes de empezar a tomar Zeposia, su médico le realizará un electrocardiograma (ECG) para comprobar su corazón.

Si tiene ciertas afecciones cardíacas, su médico le supervisará durante al menos las primeras 6 horas tras la primera dosis.

Dado que Zeposia puede aumentar la tensión arterial, puede que su médico quiera controlarle la tensión arterial periódicamente.

Durante el tratamiento con Zeposia, si experimenta náuseas sin causa aparente, vómitos, dolor en el lado derecho del área estomacal (dolor abdominal), cansancio, pérdida del apetito, coloración amarillenta en la piel o en los ojos (ictericia) y/u orina oscura, informe a su médico de inmediato. Estos síntomas pueden deberse a un problema hepático.

Su médico pedirá análisis de sangre para controlar la función hepática antes, durante y después del tratamiento. Si los resultados de los análisis indican un problema hepático, es posible que deba interrumpir el tratamiento con Zeposia.

Mientras toma Zeposia (y durante un periodo de hasta 3 meses después de dejar de tomarlo), puede presentar infecciones con mayor facilidad. Cualquier infección que ya tenga puede empeorar. Consulte a su médico si presenta una infección.

Durante el tratamiento con Zeposia, si presenta alteraciones de la visión, debilidad progresiva, torpeza, pérdida de memoria o confusión, o si tiene EM y cree que su enfermedad está empeorando progresivamente, hable con su médico inmediatamente. Estos síntomas pueden deberse a LMP, una infección cerebral poco común que puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

Durante el tratamiento con Zeposia, si presenta un dolor de cabeza intenso, confusión, o convulsiones (crisis epilépticas) y pérdida de visión, consulte a su médico inmediatamente. Estos síntomas se pueden deber a un síndrome llamado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).

Dado que Zeposia puede aumentar el riesgo de cáncer de piel, debe limitar su exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta (UV) utilizando ropa protectora y aplicándose crema solar regularmente (con un alto factor de protección solar).

Mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas

Si se utiliza durante el embarazo, Zeposia puede dañar al feto. Antes de iniciar el tratamiento con Zeposia, su médico le informará sobre los riesgos y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras esté tomando Zeposia. También le indica qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras está tomando Zeposia. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 3 meses después de dejar de tomar el tratamiento (ver sección “Embarazo y lactancia”).

Si cualquiera de estos puntos es aplicable en su caso, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Zeposia.

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Zeposia

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia (ver “Si interrumpe el tratamiento con Zeposia” en la sección 3).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que Zeposia no se ha estudiado en niños ni en adolescentes.

Otros medicamentos y Zeposia

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Zeposia puede afectar a la forma de funcionar de otros medicamentos. Asimismo, algunos medicamentos pueden afectar a la forma de funcionar de Zeposia.

En particular, antes de tomar Zeposia, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que inhiben o modulan el sistema inmunitario (p. ej., ciclosporina)
- medicamentos utilizados para tratar la EM, como alemtuzumab, interferón beta, dimetil fumarato, acetato de glatiramero, mitoxantrona, natalizumab o teriflunomida
- medicamentos utilizados para tratar la colitis ulcerosa, como azatioprina y 6-mercaptopurina
- gemfibrozilo para reducir los niveles de grasas o colesterol en la sangre
- clopidogrel, medicamento utilizado para prevenir los coágulos sanguíneos
- rifampicina, un antibiótico para tratar la tuberculosis y otras infecciones graves
- medicamentos llamados inhibidores de la monoaminooxidasa para tratar la depresión (p. ej., fenelzina) o la enfermedad de Parkinson (p. ej., selegilina)
- medicamentos que ralentizan la frecuencia cardiaca (como betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio)
- cierto tipo de vacunas. Las vacunas vivas atenuadas se deben evitar durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No utilice Zeposia durante el embarazo, si está intentando quedarse embarazada o si es una mujer con posibilidad de quedarse embarazada y no está utilizando ningún método anticonceptivo efectivo. Si Zeposia se utiliza durante el embarazo, existe el riesgo de dañar al feto. Si es una mujer con posibilidad de quedarse embarazada, su médico le informará sobre los riesgos antes de iniciar el tratamiento con Zeposia y le pedirá que se haga una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras está tomando Zeposia y durante al menos 3 meses después de dejar de tomarlo. Pregunte a su médico sobre métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta donde se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Zeposia.

Si se queda embarazada mientras está tomando Zeposia, informe a su médico inmediatamente. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver “*Si interrumpe el tratamiento con Zeposia*” en la sección 3). Se realizará un control prenatal especializado.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté tomando Zeposia. Zeposia puede pasar a la leche materna y existe el riesgo de efectos secundarios graves para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Zeposia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Zeposia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Zeposia contiene potasio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

3. Cómo tomar Zeposia

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto se debe tomar

Cuando comienza a tomar Zeposia por primera vez, necesita tomar una dosis baja e ir aumentándola gradualmente para reducir cualquier efecto que ralentice su frecuencia cardíaca.

- Usted recibirá un “envase de inicio del tratamiento” para ayudarle a iniciar el tratamiento de esta forma. Contiene:
 - 4 cápsulas de color gris claro que contienen 0,23 mg de ozanimod. Tomará una de estas cápsulas los días 1 a 4 del tratamiento.
 - 3 cápsulas de color gris claro y naranja que contienen 0,46 mg de ozanimod. Tomará una de estas cápsulas los días 5, 6 y 7.
- A partir del día 8, una vez que haya acabado el “envase de inicio”, continuará con las cápsulas naranjas que contienen la dosis recomendada de 0,92 mg de ozanimod del “envase de mantenimiento”. Continuará el tratamiento regular con una cápsula diaria de 0,92 mg. Si tiene problemas hepáticos crónicos leves o moderados, es posible que su médico tenga que reducirle la dosis de “mantenimiento” a una cápsula de 0,92 mg en días alternos.

Cómo tomar Zeposia

- Zeposia se toma por vía oral.
- Tome la cápsula entera.
- Puede tomar la cápsula con o sin alimentos.

Si toma más Zeposia del que debe

Si toma más Zeposia del que debe, consulte a un médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento y este prospecto con usted.

Si olvidó tomar Zeposia

- Si olvida una o más dosis en los primeros 14 días tras comenzar Zeposia, consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento.
- Si olvida una dosis de Zeposia después de los primeros 14 días tras comenzar Zeposia, tómela en cuanto se acuerde. Sin embargo, si se olvida la dosis durante un día entero, sáltese la dosis olvidada y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zeposia

- No deje de tomar Zeposia sin consultarla primero con su médico.
- Consulte a su médico sobre cómo reiniciar el tratamiento si ha dejado de tomar Zeposia:
 - durante 1 día o más en los primeros 14 días de tratamiento
 - durante más de 7 días consecutivos entre el día 15 y el día 28 de tratamiento
 - durante más de 14 días consecutivos después del día 28 de tratamiento.

Tendrá que comenzar de nuevo con el “envase de inicio del tratamiento”.

Zeposia permanecerá en su organismo durante un máximo de 3 meses después de dejar de tomarlo. El recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos) también puede mantenerse bajo durante este tiempo y todavía pueden producirse los efectos secundarios descritos en este prospecto (ver sección 2 y “*Posibles efectos adversos*” en la sección 4).

Informe a su médico de inmediato si cree que su EM empeora tras interrumpir el tratamiento con Zeposia.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos graves mencionados a continuación:

- **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
 - frecuencia cardíaca baja
 - infección del tracto urinario
 - aumento de la tensión arterial.
- **Poco frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
 - reacción alérgica, los signos pueden incluir una erupción
 - visión borrosa (edema macular).
- **Raras:** pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas
 - infección cerebral denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LPM) (ver sección 2).
 - daño hepático

Otros efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- **Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas
 - infecciones de la nariz o las fosas nasales, la cavidad nasal, la boca, la garganta (faringe) o la laringe causada por virus
 - nivel bajo de un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos.
- **Frecuentes:** pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
 - inflamación de la garganta (faringitis)
 - infección respiratoria provocada por un virus (signo de infección pulmonar)
 - herpes zóster (culebrilla)
 - herpes simple o calenturas bucales (herpes labial)
 - dolor de cabeza
 - bajada de la tensión arterial
 - hinchazón especialmente de tobillos y de pies, debido a la retención de líquidos (edema periférico)
 - aumento de los niveles de las enzimas hepáticas o de la bilirrubina en los análisis de sangre (un signo de problemas hepáticos) o pigmentación amarillenta en la piel, mucosa y ojos, hiperbilirrubinemia o niveles altos de bilirrubina en sangre (ictericia)
 - anomalías pulmonares que pueden causar falta de aliento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zeposia

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de “CAD”/“EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.

- No utilice este medicamento si observa algún daño o indicios de manipulación indebida en el envase.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zeposia

- El principio activo es ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg cápsulas duras*
Cada cápsula dura contiene 0,23 mg de ozanimod (como clorhidrato).
 - *Zeposia 0,46 mg cápsulas duras*
Cada cápsula dura contiene 0,46 mg de ozanimod (como clorhidrato).
 - *Zeposia 0,92 mg cápsulas duras*
Cada cápsula dura contiene 0,92 mg de ozanimod (como clorhidrato).
- Los demás componentes son
 - *Contenido de la cápsula:*
Celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
 - *Cubierta de la cápsula:*
 - Cada cápsula de 0,23 mg contiene gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
 - Cada cápsula de 0,46 mg contiene gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
 - Cada cápsula de 0,92 mg contiene gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
 - *Tinta de impresión:* óxido de hierro negro (E172), goma laca (E904), polipropilenglicol (E1520), solución de amoniaco concentrado (E527) e hidróxido de potasio (E525).

Aspecto del producto y contenido del envase

- La cápsula dura de Zeposia 0,23 mg de 14,3 mm tiene una tapa y un cuerpo de color gris claro opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.23 mg” en el cuerpo en tinta negra.
- La cápsula dura de Zeposia 0,46 mg de 14,3 mm tiene una tapa de color naranja opaco y un cuerpo de color gris claro opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.46 mg” en el cuerpo en tinta negra.
- La cápsula dura de Zeposia 0,92 mg de 14,3 mm tiene una tapa y un cuerpo de color naranja opaco, con la inscripción “OZA” en la tapa y “0.92 mg” en el cuerpo en tinta negra.

Tamaños de envase

- El envase de inicio del tratamiento es un estuche que contiene 7 cápsulas duras: 4 cápsulas duras de 0,23 mg y 3 cápsulas duras de 0,46 mg.
- El envase de mantenimiento contiene 28 cápsulas duras de 0,92 mg o 98 cápsulas duras de 0,92 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Kύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Puede acceder a información detallada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el embalaje exterior. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: www.zeposia-eu-pil.com.

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ozanimod, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) en publicaciones y en vista de un posible mecanismo de acción, el PRAC considera que una relación causal entre ozanimod y SIRI es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC ha concluido que la información del producto de los productos que contienen ozanimod debe corregirse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ozanimod, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) ozanimod no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.