

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зепозия, 0,23 мг, капсулы

Зепозия, 0,46 мг, капсулы

Зепозия, 0,92 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: озанимод.

Зепозия, 0,23 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,23 мг озанимода (в виде озанимода гидрохлорида 0,25 мг).

Зепозия, 0,46 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,46 мг озанимода (в виде озанимода гидрохлорида 0,50 мг).

Зепозия, 0,92 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 0,92 мг озанимода (в виде озанимода гидрохлорида 1,00 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Зепозия, 0,23 мг, капсулы: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 4, состоящие из корпуса светло-серого цвета и крышечки светло-серого цвета, с маркировкой черного цвета «OZA» (на крышечке) и «0.23 mg» (на корпусе). Содержимое капсул – порошок от почти белого до белого цвета.

Зепозия, 0,46 мг, капсулы: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 4, состоящие из корпуса светло-серого цвета и крышечки оранжевого цвета, с маркировкой черного цвета «OZA» (на крышечке) и «0.46 mg» (на корпусе). Содержимое капсул – порошок от почти белого до белого цвета.

Зепозия, 0,92 мг, капсулы: непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 4, состоящие из корпуса оранжевого цвета и крышечки оранжевого цвета, с маркировкой черного цвета «OZA» (на крышечке) и «0.92 mg» (на корпусе). Содержимое капсул – порошок от почти белого до белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Зепозия показан для лечения взрослых пациентов с 18 лет с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом с активным течением заболевания, подтвержденным клинически или данными нейровизуализации и со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом с недостаточным ответом на лечение, утратой ответа на лечение или непереносимостью стандартной терапии или терапии биологическими препаратами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Зепозия следует начинать под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с рассеянным склерозом (РС) и язвенным колитом (ЯК).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Зепозия составляет 0,92 мг один раз в сутки.

Начинать прием препарата Зепозия следует с 7-дневного титрования доз, как показано в таблице 1. После 7-дневного начального титрования рекомендуемая доза препарата Зепозия составляет 0,92 мг внутрь один раз в день, начиная с 8-го дня.

Таблица 1. Режим титрования доз

Дни 1-4	0,23 мг один раз в день
Дни 5-7	0,46 мг один раз в день
День 8 и далее	0,92 мг один раз в день

Повторное титрование препарата Зепозия после перерыва в лечении

Применение того же режима титрования доз рекомендуется при временном прекращении лечения:

- на 1 день или более в течение первых 14 дней лечения.
- более, чем на 7 дней подряд между 15-м и 28-м днями лечения.
- более, чем на 14 дней подряд после 28-го дня лечения.

Если продолжительность перерыва в лечении короче, чем указано выше, лечение следует продолжать, приняв следующую дозу препарата согласно плану.

Особые группы пациентов

Взрослые пациенты старше 55 лет и пациенты пожилого возраста

Недостаточно данных о пациентах с рецидивирующе-ремиттирующим РС (PPRC) в возрасте > 55 лет и о пациентах с ЯК в возрасте ≥ 65 лет. Для пациентов старше 55 лет коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с РС старше 55 лет и пациентов с ЯК старше 65 лет, учитывая недостаточность имеющихся данных и потенциальный риск развития нежелательных реакций в этой группе пациентов, особенно при длительном применении препарата (см. раздел 5.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд–Пью) рекомендуется пройти 7-дневный курс повышения дозы, а затем принимать по 0,92 мг один раз в сутки через день (см. раздел 5.2.).

Применение препарата Зепозия не оценивали у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Поэтому пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд–Пью) не следует назначать лечение озанимодом.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Зепозия у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Капсулы препарата Зепозия можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к озанимоду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Иммунодефицитные состояния (см. раздел 4.4.).

- Пациенты, у которых за прошедшие 6 месяцев наблюдались инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, декомпенсированная сердечная недостаточность, требующая госпитализации, или сердечная недостаточность класса III или IV (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).
- Пациенты с атриовентрикулярной блокадой (AB) второй степени тип II или третьей степени или с синдром слабости синусового узла при отсутствии кардиостимулятора.
- Тяжелый активный инфекционный процесс, активное течение хронических инфекций, таких как гепатит и туберкулез (см. раздел 4.4.).
- Активные злокачественные новообразования.
- Печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд–Пью).
- Беременность и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежной контрацепции (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Зепозия у детей и подростков до 18 лет не изучались).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациенты с РРРС старше 55 лет и пациенты с ЯК старше 65 лет (см. раздел 4.2.).
- Одновременное применение противоопухолевой, иммуномодулирующей или некортикостероидной иммуносупрессивной терапии (в том числе азатиоприн и 6-меркаптопурин при ЯК) или иммуномодулирующей терапии из-за риска усиления иммуносупрессивного эффекта; одновременное применение озанимода с кортикостероидами (в исследовании у пациентов с ЯК не влияло на эффективность и безопасность препарата, но долгосрочные данные о совместном применении озанимода и кортикостероидов ограничены); одновременное применение ингибиторов CYP2C8 (см. раздел 5.); одновременное применение индукторов CYP2C8; одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (MAO).
- Пациенты с тяжелыми заболеваниями дыхательных путей, фиброзом легких и хронической обструктивной болезнью легких.

- Пациенты, получающие лечение бета-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов.

Особые указания

Брадиаритмия

Начало лечения препаратом Зепозия

До начала лечения препаратом Зепозия всем пациентам следует сделать ЭКГ, для выявления сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с определенными ранее диагностированными заболеваниями рекомендуется проводить мониторинг применения первой дозы препарата (см. ниже).

Начало приема препарата Зепозия может привести к кратковременному снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) (см. раздел 4.8.), поэтому следует соблюдать режим титрования начальной дозы до достижения поддерживающей дозы (0,92 мг) на 8-й день терапии (см. раздел 4.2.).

После первой начальной дозы озанимода 0,23 мг снижение ЧСС было отмечено на 4-й час, с наибольшим средним снижением на 5-й час и возвращением к исходному уровню на 6-й час. При последующем титровании дозы клинически значимого снижения ЧСС не наблюдалось. ЧСС ниже 40 ударов в минуту не наблюдалась. При необходимости снижение ЧСС, вызванное препаратом Зепозия, можно контролировать с помощью парентерального введения атропина или изопrenalина.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Зепозия пациентам, получающим лечение бета-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов (например, дилтиаземом и верапамилом) из-за возможного аддитивного влияния на снижение ЧСС. Лечение бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов может быть иницировано у пациентов, получающих стабильные дозы препарата Зепозия.

Совместное применение препарата Зепозия у пациентов, получающих β -адреноблокаторы в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, не изучалось.

Мониторинг при введении первой дозы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Из-за риска временного снижения ЧСС в начале терапии препаратом Зепозия рекомендуется проведение мониторинга с целью выявления признаков и симптомов брадикардии в течение 6 часов после применения первой дозы у пациентов с ЧСС < 55 уд/мин в покое, АВ-блокадой 2-

й степени (типа Мобитц-I), инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью в анамнезе (см. раздел 4.3.).

В течение этого 6-часового периода пациентам следует каждый час проводить измерение пульса и артериального давления (АД). Рекомендуется проведение ЭКГ до и после завершения этого 6-часового периода.

Дополнительный мониторинг рекомендуется проводить пациентам, у которых через 6 часов после введения первой дозы препарата Зепозия отмечается:

- снижение частоты сердечных сокращений составляет менее 45 уд/мин;
- частота сердечных сокращений составляет наименьшее значение после применения дозы препарата, и можно предполагать, что максимальное снижение ЧСС еще не достигнуто;
- наблюдаются признаки вновь возникшей АВ-блокады второй степени или выше на ЭКГ через 6 часов после введения дозы;
- интервал QTc составляет ≥ 500 мсек.

В таких случаях следует начать соответствующее лечение и продолжить наблюдение до тех пор, пока симптомы или изменения не исчезнут. Если необходимо лечение, наблюдение следует продолжать в течение ночи, и 6-часовой период мониторинга следует провести повторно после применения второй дозы препарата Зепозия.

Пациентам со следующими состояниями следует получить консультацию кардиолога до начала приема препарата Зепозия, чтобы решить, будет ли безопасно начало терапии препаратом Зепозия, и определить наиболее подходящую стратегию мониторинга:

- остановка сердца в анамнезе, цереброваскулярные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия или тяжелое апноэ без получения соответствующего лечения, рецидивирующие обмороки или симптоматическая брадикардия;
- диагностированное ранее значительное удлинение интервала QT (QTc более 500 мсек) или другие риски удлинения интервала QT, а также пациенты, принимающие лекарственные препараты, кроме бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, которые могут усиливать брадикардию;
- применение препарата Зепозия у пациентов, получающих антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол), которые были связаны со случаями двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии, не изучалось.

Нарушения функции печени

У пациентов, получающих препарат Зепозия, может наблюдаться повышение уровня аминотрансфераз.

В случае отсутствия свежих результатов анализов (в течение 6 месяцев) до начала приема препарата Зепозия необходимо определить уровень аминотрансфераз и билирубина. При отсутствии клинических проявлений следует контролировать уровень печеночных трансаминаз и билирубина через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев терапии, а затем на периодической основе. При повышении уровня печеночных трансаминаз в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) необходимо проводить более частый мониторинг. Если уровень печеночных трансаминаз превышает ВГН в 5 раз, лечение препаратом Зепозия следует временно прекратить и возобновить только после нормализации показателей.

Пациентам, у которых появились симптомы, указывающие на нарушение функции печени, такие как необъяснимая тошнота, рвота, боли в животе, слабость, анорексия или желтуха с окрашиванием мочи в темный цвет или без него, следует проверить уровень печеночных ферментов, и при наличии значительного нарушения функции печени следует отменить препарат Зепозия. Возобновление терапии будет зависеть от того, будет ли определена другая причина поражения печени, а также от пользы для пациента при возобновлении терапии по сравнению с риском рецидива дисфункции печени.

У пациентов с ранее существующими заболеваниями печени может быть увеличен риск развития повышения уровня печеночных ферментов при применении препарата Зепозия.

Применение препарата Зепозия не изучали у пациентов с тяжелым предшествующим поражением печени (класс С по шкале Чайлд–Пью), поэтому его не следует применять в этой группе пациентов (см. раздел 4.3.).

Иммуносупрессивное действие

Препарат Зепозия обладает иммуносупрессивным действием, которое повышает риск развития инфекций, включая оппортунистические, и может увеличивать вероятность развития злокачественных новообразований, в том числе кожных. Врачам следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентами, особенно с сопутствующими заболеваниями или известными факторами риска, такими как предшествующая иммуносупрессивная терапия. При подозрении на наличие такого риска врачу следует рассмотреть возможность прекращения лечения в индивидуальном порядке.

Инфекции

Препарат Зепозия приводит к снижению количества лимфоцитов периферической крови в среднем до примерно 45 % от исходных значений из-за обратимой секвестрации лимфоцитов в лимфоидных тканях (см. раздел 5.). Поэтому препарат Зепозия может увеличить восприимчивость к некоторым серьезным инфекциям. До начала лечения препаратом Зепозия необходимо иметь свежий (т.е. выполненный в течение последних 6 месяцев или после прекращения предшествующей терапии РС или ЯК) результат общеклинического анализа крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой.

Во время лечения также рекомендуется периодически проводить оценку ОАК. Подтвержденное абсолютное число лимфоцитов $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ является основанием для перерыва в лечении препаратом Зепозия до тех пор, пока уровень не достигнет $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, и можно будет рассмотреть возможность повторного применения препарата Зепозия.

Следует отложить терапию препаратом Зепозия у пациентов с активным инфекционным процессом до его разрешения.

Пациентов следует проинформировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о симптомах инфекции. У пациентов с симптомами инфекции во время терапии следует применять эффективные методы диагностики и лечения. Если у пациента развивается серьезная инфекция, следует рассмотреть возможность перерыва терапии препаратом Зепозия. В связи с тем, что выведение озанимода после прекращения лечения может занять до трех месяцев, следует продолжать мониторинг инфекций в течение этого периода.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это оппортунистическая вирусная инфекция головного мозга, вызываемая вирусом Джона Каннингема (JCV), которая обычно развивается у пациентов с ослабленным иммунитетом и часто приводит к смертельному исходу или тяжелой инвалидности. Типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, прогрессируют от нескольких дней до недель и включают в себя прогрессирующую мышечную слабость одной стороны тела или неловкость движений конечностей, нарушение зрения и изменения в мышлении, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменениям личности.

Сообщалось о развитии ПМЛ у пациентов, получавших модуляторы рецепторов S1P и другие лекарственные препараты для лечения РС и ЯК, и было связано с некоторыми факторами риска

(например, наблюдалось у пациентов с ослабленным иммунитетом, при политерапии с иммунодепрессантами). Врачам следует быть бдительными в отношении клинических симптомов или результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые могут свидетельствовать о ПМЛ. Результаты МРТ могут указывать на ПМЛ до появления клинических признаков или симптомов. При подозрении на ПМЛ лечение препаратом Зепозия должно быть приостановлено до тех пор, пока ПМЛ не будет исключена результатами соответствующего диагностического обследования.

При подтверждении диагноза ПМЛ терапию препаратом Зепозия следует прекратить.

Предшествующая и сопутствующая противоопухолевая, некортикостероидная иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия

В клинических исследованиях РС и ЯК пациенты, получавшие препарат Зепозия, не получали одновременно противоопухолевые, некортикостероидные иммуносупрессивные (например, азатиоприн и 6-меркаптопурин при ЯК) или иммуномодулирующие средства, применяемые для лечения РС и ЯК. Ожидается, что применение препарата Зепозия с любым из этих методов лечения увеличит риск иммуносупрессии, поэтому следует избегать одновременного применения препарата Зепозия с данными методами лечения.

В исследованиях ЯК одновременное применение кортикостероидов было разрешено, и по-видимому, не влияло на безопасность или эффективность препарата Зепозия, однако долгосрочные данные об одновременном применении препарата Зепозия и кортикостероидов все еще ограничены. При переходе на препарат Зепозия с иммуносупрессивных лекарственных препаратов необходимо учитывать продолжительность и механизмы их действия, чтобы избежать аддитивного иммуносупрессивного эффекта и минимизировать риск реактивации заболевания.

Препарат Зепозия, как правило, можно начать сразу после прекращения лечения интерфероном.

Вакцинация

Клинические данные по эффективности и безопасности вакцинации у пациентов, принимающих препарат Зепозия, отсутствуют. Следует избегать использования живых аттенуированных вакцин во время и в течение 3 месяцев после лечения препаратом Зепозия.

Если требуется иммунизация живыми аттенуированными вакцинами, следует вводить их по крайней мере за 1 месяц до начала лечения препаратом Зепозия. Вакцинацию против вируса

Varicella zoster (VZV) пациентам, не имеющим в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против вируса VZV, рекомендуется провести до начала лечения препаратом Зепозия.

Злокачественные новообразования кожи

Половина новообразований, зарегистрированных при приеме препарата Зепозия в контролируемых исследованиях РС III фазы, приходилась на немеланомные злокачественные новообразования кожи. Наиболее распространенным новообразованием кожи была базальноклеточная карцинома, о ее развитии сообщалось с сопоставимой частотой в группах применения препарата Зепозия (0,2 %, 3 пациента) и ИФН β -1a (0,1 %, 1 пациент).

Среди пациентов, получавших препарат Зепозия в контролируемых клинических исследованиях ЯК, у одного пациента (0,2 %) развился плоскоклеточный рак кожи в индукционном периоде, и еще у одного пациента (0,4 %) развился базальноклеточный рак в течение периода поддерживающей терапии. У пациентов, получавших плацебо, не было зарегистрировано ни одного случая.

Поскольку существует потенциальный риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентов, получающих препарат Зепозия, следует предупредить о вреде воздействия солнечного света без соответствующей защиты. Такие пациенты не должны получать сопутствующую фототерапию с применением УФ-В-излучения или ПУВА-терапию.

Макулярный отек

При применении препарата Зепозия наблюдался макулярный отек с/без клинических симптомов, связанных со зрением у пациентов с ранее существовавшими факторами риска или сопутствующими заболеваниями.

Пациенты с увеитом или сахарным диабетом в анамнезе, либо с сопутствующим заболеванием сетчатки подвержены повышенному риску развития макулярного отека. Пациентам с сахарным диабетом, увеитом или заболеванием сетчатки в анамнезе рекомендуется пройти офтальмологическое обследование до начала лечения озанимодом и провести последующее обследование во время лечения.

Пациентов, у которых наблюдается макулярный отек с нарушением зрения, следует обследовать и, в случае подтверждения, лечение препаратом Зепозия следует прекратить. При принятии решения о том, следует ли возобновлять применение препарата Зепозия после

разрешения симптомов, следует принимать во внимание потенциальные преимущества и риски для конкретного пациента.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) — это синдром, характеризующийся внезапным появлением сильной головной боли, спутанности сознания, судорог и потери зрения. Симптомы PRES обычно поддаются лечению, но могут стать причиной ишемического инсульта или мозгового кровоизлияния. В контролируемых клинических исследованиях РС с применением препарата Зепозия был зарегистрирован один случай PRES у пациента с синдромом Гийена–Барре. Если у пациента подозревается PRES, то терапию препаратом Зепозия следует прекратить.

Влияние на артериальное давление

В контролируемых клинических исследованиях РС и ЯК артериальная гипертензия чаще наблюдалась у пациентов, получавших препарат Зепозия, чем у пациентов, получавших ИФН β -1a в/м (РС) или плацебо (ЯК), и у пациентов, получавших одновременно препарат Зепозия и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина. Во время лечения препаратом Зепозия необходимо регулярно контролировать АД.

Влияние на дыхательную систему

У пациентов с тяжелыми заболеваниями дыхательных путей, фиброзом легких и хронической обструктивной болезнью легких препарат Зепозия следует применять с осторожностью.

Сопутствующие лекарственные препараты

Одновременное применение ингибиторов MAO или индукторов CYP2C8 (рифампицина) с препаратом Зепозия не рекомендовано.

Женщины репродуктивного возраста

Из-за риска для плода препарат Зепозия противопоказан во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции. До начала лечения женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы об этом риске для плода, должны иметь отрицательный результат анализа на беременность и должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 капсуле, то есть практически не содержит натрия.

Обострение течения заболевания

При РС тяжелое обострение заболевания, включая синдром отмены, после прекращения приема модулятора рецепторов S1P регистрировалось редко. Следует учитывать вероятность тяжелого обострения заболевания после прекращения лечения препаратом Зепозия. Пациенты должны наблюдаться на предмет тяжелого усугубления инвалидизации после прекращения терапии препаратом Зепозия и, при необходимости, должно быть назначено соответствующее лечение.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние ингибиторов белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

Одновременное применение озанимода с циклоспорином (сильным ингибитором BCRP) не оказало влияния на экспозицию озанимода или его основных активных метаболитов (CC112273 и CC1084037).

Влияние ингибиторов CYP2C8

Одновременное применение гемфиброзила (мощного ингибитора CYP2C8) в дозе 600 мг два раза в день при стабильной концентрации препарата в крови с одной дозой озанимода 0,46 мг увеличивало экспозицию (AUC) основных активных метаболитов приблизительно на 47 % и 69 % (см. раздел 5.2.). Следует с осторожностью назначать озанимод совместно с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфибрилом, клопидогрелом).

Влияние индукторов CYP2C8

Совместное применение рифампицина (сильного индуктора CYP3A и P-гр и умеренного индуктора CYP2C8) в дозе 600 мг один раз в сутки в равновесном состоянии и однократной дозы озанимода 0,92 мг снижали экспозицию (AUC) основных активных метаболитов примерно на 60 % посредством индукции CYP2C8, что может привести к снижению клинического ответа. Одновременное применение индукторов CYP2C8 (например, рифампицина) и озанимода не рекомендуется.

Ингибиторы MAO

Потенциал клинического взаимодействия с ингибиторами МАО не изучался. Однако одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы В (МАО-В) может снизить экспозицию основных активных метаболитов и привести к снижению клинического ответа. Одновременное применение ингибиторов МАО (например, селегилина, фенелзина) и озанимода не рекомендуется.

Влияние озанимода на лекарственные препараты, снижающие частоту сердечных сокращений или атриовентрикулярную проводимость (например, бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов)

У здоровых добровольцев однократная доза озанимода 0,23 мг в сочетании с пропранололом длительного действия в дозе 80 мг один раз в сутки или дилтиаземом 240 мг один раз в сутки не приводила к каким-либо дополнительным клинически значимым изменениям ЧСС и интервала PR по сравнению с монотерапией пропранололом или дилтиаземом. Следует соблюдать осторожность при применении озанимода у пациентов, получающих лечение бета-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов.

Пациенты, получающие другие лекарственные средства, вызывающие брадикардию, и антиаритмические препараты (которые были связаны со случаями двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии у пациентов с брадикардией), не участвовали в исследованиях с применением озанимода.

Вакцинация

Во время терапии препаратом Зепозия и в течение 3 месяцев после ее прекращения любая вакцинация может быть менее эффективна. Использование живых аттенуированных вакцин может нести риск инфекции, и поэтому их применения следует избегать во время лечения препаратом Зепозия и в течение 3 месяцев после прекращения данной терапии (см. раздел 4.4.).

Противоопухолевая, иммуномодулирующая или некортикостероидная иммуносупрессивная терапия

Следует избегать применения препарата Зепозия одновременно с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или некортикостероидными иммуносупрессивными препаратами из-за риска аддитивного иммунного эффекта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Препарат Зепозия противопоказан женщинам репродуктивного возраста, не использующим надежной контрацепции. Таким образом, перед началом лечения у женщин репродуктивного возраста необходимо получить отрицательный результат анализа на беременность и провести консультацию по поводу риска для плода. Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Зепозия и в течение 3 месяцев после прекращения терапии.

При прекращении терапии препаратом Зепозия и планировании беременности следует учитывать возможное восстановление активности заболевания.

Беременность

Данные о применении препарата Зепозия у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Результаты исследований на животных свидетельствовали о репродуктивной токсичности, включая потерю плода и врожденные аномалии, особенно пороки развития кровеносных сосудов, генерализованный отек (анасарка) и неправильное расположение яичек и позвонков. Известно, что сфингозин-1-фосфат участвует в формировании сосудов во время эмбриогенеза. Следовательно, препарат Зепозия противопоказан во время беременности. Лечение препаратом Зепозия следует прекратить за 3 месяца до планирования беременности. Если женщина забеременела во время лечения, прием препарата Зепозия следует прекратить. Следует получить медицинскую консультацию в отношении риска нежелательного воздействия на плод, связанного с лечением, и провести ультразвуковое исследование.

Период грудного вскармливания

Озанимод или его метаболиты выделялись с молоком животных, получавших препарат. Из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций на препарат Зепозия или его метаболиты у грудных детей, женщины, получающие препарата Зепозия, не должны кормить грудью.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях на животных неблагоприятного воздействия препарата Зепозия на фертильность не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Зепозия не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) (> 5 %) в контролируемые периоды клинических исследований РС и ЯК у взрослых являются назофарингит, повышение уровня активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и повышение уровня активности гамма-глутамилтрансферазы (гамма-ГТ).

Наиболее частые нежелательные реакции, приведшие к прекращению приема, были связаны с повышением уровня активности ферментов печени (1,1 %) в клинических исследованиях РС. Повышение уровня активности печеночных ферментов, приводящее к прекращению приема, наблюдалось у 0,4 % пациентов в контролируемых клинических исследованиях ЯК.

Общий профиль безопасности был аналогичным у пациентов с РС и ЯК.

Сводная таблица НЛР

Частота НЛР, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Таблица 2. Обзор НЛР, зарегистрированных в клинических исследованиях РС и ЯК

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Фарингит, вирусная инфекция дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей*, опоясывающий герпес, простой герпес
	Редко	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Лимфопения

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность (включая сыпь и крапивницу*)
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Макулярный отек**
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия*
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипертензия*†, ортостатическая гипотензия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня активности АЛТ, повышение уровня активности гамма-ГТ, повышение уровня билирубина в крови, отклонение от нормы показателей легочной функциональной пробы***

* По крайней мере, одна из этих нежелательных реакций была отмечена как серьезная.

† Включая гипертензию, эссенциальную гипертензию и повышенное АД (см. раздел 4.4.).

** у пациентов с предрасполагающими факторами (см. раздел 4.4.).

*** включая снижение показателей легочной функциональной пробы, отклонение от нормы при спирометрии, снижение ФЖЕЛ, снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода, снижение ОФВ1.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение уровня ферментов печени

В клинических исследованиях РС повышение уровня АЛТ до уровня $5 \times \text{ВГН}$ и выше наблюдалось у 1,6 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и у 1,3 % пациентов, получавших ИФН β -1а в/м. Повышение до уровня $3 \times \text{ВГН}$ и выше наблюдалось у 5,5 % пациентов, получавших озанимод, и 3,1 % пациентов, получавших ИФН β -1а в/м. Медиана времени повышения до уровня $3 \times \text{ВГН}$ и выше составила 6 месяцев. Большинство пациентов (79 %) продолжали лечение озанимодом, при этом снижение показателей до $< 3 \times \text{ВГН}$ происходило в течение приблизительно 2–4 недель. Применение озанимода продолжали до подтверждения превышения ВГН более чем в 5 раз. В целом, частота прекращения лечения из-за повышения уровня ферментов печени составила 1,1 % у пациентов с РС, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и 0,8 % у пациентов, получавших ИФН β -1а в/м.

В клинических исследованиях ЯК во время индукционного периода у 0,9 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, а также у 0,5 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось повышение уровня АЛТ до уровня $5 \times \text{ВГН}$ и выше; в течение периода поддерживающей терапии повышение наблюдалось у 0,9 % пациентов в группе озанимода и ни у одного пациента в группе плацебо, соответственно. Во время индукционного периода у 2,6 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, а также у 0,5 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось повышение уровня АЛТ до уровня $3 \times \text{ВГН}$ и выше; в течение периода поддерживающей терапии повышение наблюдалось у 2,3 % пациентов в группе озанимода и ни у одного пациента в группе плацебо. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях ЯК большинство (96 %) пациентов с повышением уровня АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН продолжили лечение озанимодом, при этом снижение показателей до $< 3 \times \text{ВГН}$ происходило в течение приблизительно 2–4 недель.

В целом частота отмены препарата из-за повышения уровня ферментов печени составила 0,4 % среди пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг; среди пациентов, получавших плацебо в контролируемых клинических исследованиях ЯК, таких случаев не было.

Брадикардия

После начальной дозы озанимода 0,23 мг наибольшее среднее снижение ЧСС в положении сидя/лежа на спине наблюдалось на 5-й час в 1-й день (снижение на 1,2 уд/мин в клинических исследованиях РС и на 0,7 уд/мин в клинических исследованиях ЯК), с возвратом к исходному уровню в 1-й день на 6-й час. При последующем повышении дозы клинически значимого снижения ЧСС не наблюдалось.

В клинических исследованиях РС брадикардия наблюдалась у 0,5 % пациентов, получавших озанимод, по сравнению с 0 % пациентов, получавших ИФН β -1a в/м в день начала лечения (день 1). После 1-го дня частота развития брадикардии составила 0,8 % при приеме озанимода по сравнению с 0,7 % при приеме ИФН β -1a в/м. У пациентов с брадикардией обычно отсутствовали симптомы. ЧСС ниже 40 ударов в минуту не наблюдалась.

В клинических исследованиях РС атриовентрикулярная блокада первой степени наблюдалась у 0,6 % (5/882) пациентов, получавших озанимод, по сравнению с 0,2 % (2/885) пациентов, получавших ИФН β -1a в/м. Из всех случаев, зарегистрированных при применении озанимода, 0,2 % были зарегистрированы в 1-й день, и 0,3 % — после 1-го дня.

В клинических исследованиях ЯК во время периода индукции брадикардия наблюдалась в день начала лечения (день 1) у 0,2 % пациентов, получавших озанимод, и отсутствовала у пациентов, получавших плацебо. После 1-го дня брадикардия была зарегистрирована у 0,2 % пациентов, получавших озанимод. В течение периода поддерживающей терапии о брадикардии не сообщалось.

Повышение артериального давления

В клинических исследованиях РС у пациентов, получавших озанимод, наблюдалось среднее повышение систолического давления на 1-2 мм рт. ст. по сравнению с применением ИФН β -1a в/м, и среднее повышение диастолического давления приблизительно на 1 мм рт. ст. по сравнению с применением ИФН β -1a в/м. Повышение систолического давления было впервые выявлено примерно через 3 месяца после начала лечения и оставалось стабильным на протяжении всего периода лечения.

Нежелательные явления, связанные с артериальной гипертензией (артериальная гипертензия, эссенциальная гипертензия и повышение артериального давления), были зарегистрированы как нежелательные реакции у 4,5 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и у 2,3 % пациентов, получавших ИФН β -1a в/м.

В клинических исследованиях ЯК во время индукционного периода у пациентов, получавших озанимод, наблюдалось среднее повышение систолического давления на 1,4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо (3,7 мм рт. ст. по сравнению с 2,3 мм рт. ст.) и диастолического давления на 1,7 мм рт. ст. по сравнению с плацебо (2,3 мм рт. ст. по сравнению с 0,6 мм рт. ст.). В течение периода поддерживающей терапии у пациентов, получавших озанимод, наблюдалось среднее повышение систолического давления на 3,6 мм рт. ст. по сравнению с плацебо (5,1 мм рт. ст. по сравнению с 1,5 мм рт. ст.) и диастолического давления на 1,4 мм рт. ст. по сравнению с плацебо (2,2 мм рт. ст. по сравнению с 0,8 мм рт. ст.).

Артериальная гипертензия была зарегистрирована как нежелательная реакция у 1,2 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и отсутствовала у пациентов, получавших плацебо в индукционном периоде. В течение периода поддерживающей терапии артериальная гипертензия наблюдалась у 2,2 % пациентов в каждой группе лечения. Гипертонический криз был зарегистрирован у двух пациентов, получавших озанимод, которые выздоровели без перерыва в лечении, а также у одного пациента, получавшего плацебо.

Снижение числа лимфоцитов

В клинических исследованиях РС у 3,3 % пациентов и в контролируемых клинических исследованиях ЯК у 3 % пациентов наблюдалось число лимфоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ с последующим повышением числа лимфоцитов $>0,2 \times 10^9/\text{л}$ при продолжении лечения озанимодом.

Инфекции

В клинических исследованиях РС общая частота развития инфекций (35 %) при применении озанимода в дозе 0,92 мг была сопоставимой с частотой развития инфекций при в/м введении ИФН β -1а. В клинических исследованиях РС общая частота развития серьезных инфекций была сопоставимой при применении озанимода (1 %) и ИФН β -1а (0,8 %).

В клинических исследованиях ЯК во время индукционного периода общая частота развития инфекций и серьезных инфекций у пациентов, получавших озанимод или плацебо, были сопоставимыми (9,9 % по сравнению с 10,7 % и 0,8 % по сравнению с 0,4 %, соответственно). В течение периода поддерживающей терапии общая частота развития инфекций у пациентов, получавших озанимод, была выше этого показателя у пациентов, получавших плацебо (23 % по сравнению с 12 %), а частота развития серьезных инфекций была сопоставимой (0,9 % по сравнению с 1,8 %).

Применение озанимода повышает риск развития герпетических инфекций, инфекций верхних дыхательных путей и инфекций мочевыводящих путей.

Герпетические инфекции

В клинических исследованиях РС опоясывающий герпес был зарегистрирован как нежелательная реакция у 0,6 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и у 0,2 % получавших ИФН β -1a в/м.

В клинических исследованиях ЯК опоясывающий герпес был зарегистрирован у 0,4 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и отсутствовал у пациентов, получавших плацебо, в течение индукционного периода терапии. В течение периода поддерживающей терапии опоясывающий герпес был зарегистрирован у 2,2 % пациентов, получавших озанимод в дозе 0,92 мг, и у 0,4 % получавших плацебо. При этом не сообщалось о диссеминированных или тяжелых формах.

Дыхательная система

При лечении озанимодом наблюдалось незначительное дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Через 3 и 12 месяцев лечения в клинических исследованиях РС медиана изменений ОФВ1 (ФЖЕЛ) относительно исходного уровня в группе применения озанимода в дозе 0,92 мг составила –0,07 л и –0,1 л (–0,05 л и –0,065 л) соответственно, с меньшими изменениями относительно исходного уровня в группе применения ИФН β -1a (ОФВ1: –0,01 л и –0,04 л, ФЖЕЛ: 0,00 л и –0,02 л).

Как и в клинических исследованиях РС, небольшое среднее снижение показателей функции легких наблюдалось при применении озанимода по сравнению с плацебо (ОФВ1 и ФЖЕЛ) во время клинических исследований ЯК в индукционном периоде. Дальнейшего снижения при более длительном лечении озанимодом в период поддерживающей терапии не наблюдалось. Эти небольшие изменения в показателях функции легких были обратимыми у пациентов, повторно рандомизированных в группу плацебо.

Информирование о подозрении на НЛР

Важно сообщать обо всех подозреваемых НЛР в пострегистрационном периоде. Своевременное информирование позволяет контролировать соотношение пользы и риска при применении лекарственного препарата. Специалистов здравоохранения просят сообщать обо всех подозреваемых НЛР в национальную службу по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

У пациентов с передозировкой озанимода необходимо отслеживать признаки и симптомы брадикардии, что может включать мониторинг в течение ночи. Требуется проводить регулярные измерения ЧСС, АД и ЭКГ (см. разделы 4.4. и 5.). Снижение ЧСС, вызванное озанимодом, можно обратить с помощью парентерального введения атропина или изопrenalина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты

Код АТХ: L04AA38.

Механизм действия

Озанимод – это мощный модулятор рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P), который с высокой аффинностью связывается с рецепторами S1P 1 и 5. Озанимод не оказывает влияния на S1P2, S1P3 и S1P4. Озанимод и его основные активные метаболиты *in vitro* продемонстрировали схожую селективность и активность в отношении S1P1 и S1P5. Механизм, с помощью которого озанимод оказывает терапевтическое действие при РС и ЯК, неизвестен, но может включать в себя снижение миграции лимфоцитов в центральную нервную систему и кишечник. Вызванное озанимодом снижение количества лимфоцитов в периферической крови оказывает различное влияние на субпопуляции лейкоцитов: более выражено снижение количества клеток, участвующих в адаптивном иммунном ответе. Озанимод оказывает минимальное воздействие на клетки, участвующие во врожденном иммунном ответе, которые являются ключевыми компонентами иммунного надзора.

Озанимод интенсивно метаболизируется в организме человека с образованием ряда активных метаболитов в кровотоке, включая два основных активных метаболита (см. раздел 5.2.). У человека примерно 94 % общего объема циркулирующих действующих веществ представлены в виде озанимода (6 %) и двух основных метаболитов CC112273 (73 %) и CC1084037 (15 %) (см. раздел 5.2.).

Фармакодинамические эффекты

Снижение количества лимфоцитов в крови

В клинических исследованиях РС с активным препаратом сравнения и контролируемых исследованиях ЯК среднее количество лимфоцитов снижалось примерно до 45 % от исходного значения через 3 месяца (приблизительное среднее количество лимфоцитов в крови $0,8 \times 10^9/\text{л}$) и низкое количество лимфоцитов сохранялось во время лечения препаратом Зепозия (см. раздел 4.4.).

После прекращения приема препарата Зепозия в дозе 0,92 мг медиана времени, в течение которого количество лимфоцитов периферической крови возвращалось к нормальному диапазону, составляло 30 дней, причем примерно у 80-90 % пациентов – в течение 3 месяцев.

Снижение уровня фекального кальпротектина

У пациентов с ЯК лечение препаратом Зепозия привело к снижению воспалительного маркера фекального кальпротектина во время исследования ЯК 1, сохранившемся на протяжении исследования ЯК 2.

Снижение частоты сердечных сокращений

Зепозия может приводить к временному снижению ЧСС в начале приема препарата (см. раздел 4.4.). Этот отрицательный хронотропный эффект механистически связан с активацией связанных с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK) посредством стимуляции рецептора S1P1 озанимодом и его активными метаболитами, что приводит к клеточной гиперполяризации и снижению возбудимости. Наибольшее влияние на ЧСС, наблюдается в течение 5 часов после введения начальной дозы. Из-за своего функционального антагонизма в отношении рецепторов S1P1 схема титрования препарата Зепозия в дозе 0,23 мг с последующими дозами 0,46 мг и 0,92 мг (см. раздел 4.2.) снижает чувствительность каналов GIRK до достижения поддерживающей дозы. После периода повышения дозы при продолжении приема препарата Зепозия ЧСС возвращается к исходному уровню.

Кардиоэлектрофизиология

В рандомизированном исследовании с активным препаратом сравнения и группой плацебо после 14-дневного режима титрования доз озанимода 0,23 мг один раз в день в течение 4 дней, 0,46 мг один раз в день в течение 3 дней, 0,92 мг один раз в день в течение 3 дней и 1,84 мг один раз в день в течение 4 дней у здоровых добровольцев не наблюдалось удлинение интервала QTc в сравнении с начальным показателем до верхней границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) <10 мс. Результаты анализа зависимости концентрации и QTc для озанимода и основных активных метаболитов CC112273 и CC1084037 с использованием данных другого исследования I фазы свидетельствовали о том, что верхняя граница 95 % ДИ для QTc, полученного с помощью модели (с поправкой на плацебо и исходный уровень), составляет менее 10 мсек при максимальных концентрациях, достигнутых при применении озанимода в дозах $\geq 0,92$ мг один раз в сутки.

Клиническая эффективность и безопасность

Рассеянный склероз

Эффективность препарата Зепозия была продемонстрирована в 2 рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях с двойной маскировкой, в параллельных группах с активным препаратом сравнения. Исследования имели схожий дизайн и проводились среди

пациентов с PPPC: исследование 1 (SUNBEAM) и исследование 2 (RADIANCE). Пациенты в исследовании 1 получали лечение до тех пор, пока его продолжительность у последнего включенного пациента не составила 1 год. Пациенты в исследовании 2 получали лечение в течение 24 месяцев.

Язвенный колит

Эффективность и безопасность препарата Зепозия оценивались в 2 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование ЯК 1 (TRUENORTH-I) (период индукционной терапии) и исследование ЯК 2 (TRUENORTH-M) (период поддерживающей терапии)) с участием взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом. Исследование ЯК 1 включало пациентов, рандомизированных в соотношении 2:1 в группу препарата Зепозия 0,92 мг или плацебо. За 10-недельным периодом индукционной терапии (исследование ЯК 1) следовал 42-недельный период рандомизированной отмены препарата/поддерживающей терапии (исследование ЯК 2), что в общей сложности составило 52 недели терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Озанимод интенсивно метаболизируется в организме человека, образуя ряд циркулирующих активных метаболитов, включая 2 основных активных метаболита (CC112273 и CC1084037), проявляющих схожую с исходным препаратом активность и селективность в отношении рецепторов S1P1 и S1P5. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) и площадь под кривой (AUC) для озанимода, CC112273 и CC1084037 увеличивались пропорционально диапазону доз озанимода от 0,46 мг до 0,92 мг (от 0,5 до 1 раза относительно рекомендуемой дозы). После многократного применения примерно 94 % всех циркулирующих действующих веществ представляли собой озанимод (6 %), CC112273 (73 %) и CC1084037 (15 %). При приеме внутрь дозы 0,92 мг один раз в сутки при PPPC среднее геометрическое [коэффициент вариации (КВ, %)] $C_{\max}$ и $AUC_{0-24\text{ ч}}$ в равновесном состоянии составили 231,6 пг/мл (37,2 %) и 4223 пг*ч/мл (37,7 %) соответственно для озанимода и 6378 пг/мл (48,4 %) и 132861 пг*ч/мл (45,6 %) для CC112273 соответственно. $C_{\max}$ и $AUC_{0-24\text{ ч}}$ для CC1084037 составили приблизительно 20 % относительно показателей CC112273. Факторы, влияющие на CC112273, применимы и к CC1084037, так как они являются взаимопревращающимися метаболитами. Результаты популяционного фармакокинетического анализа не свидетельствовали о значимых

различиях в этих фармакокинетических параметрах у пациентов с рецидивирующим РС или ЯК.

Всасывание

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) озанимода составляет приблизительно 6-8 часов. $T_{\max}$ CC112273 составляет приблизительно 10 часов.

Клинически значимых различий в значениях максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) для озанимода после приема внутрь препарата Зепозия одновременно с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров не наблюдается. Таким образом, препарат Зепозия можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Среднее значение (KB, %) кажущегося объема распределения озанимода (V_z/F) составляет 5590 л (27 %), что указывает на экстенсивное распределение в тканях. Связывание озанимода, CC112273 и CC1084037 с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 98,2 %, 99,8 % и 99,3 % соответственно.

Метаболизм

Озанимод преимущественно метаболизируется посредством нескольких путей метаболизма, включая альдегиддегидрогеназу и алкогольдегидрогеназу (ALDH/ADH), изоформы 3A4 и 1A1 цитохрома P450 (CYP) и микрофлору кишечника, и ни одна ферментная система не является преобладающей в общем метаболизме. После многократного применения, AUC двух основных активных метаболитов CC112273 и CC1084037 превышают AUC озанимода в 13 и 2,5 раза соответственно. Результаты исследований *in vitro* свидетельствовали о том, что MAO-B отвечает за образование CC112273 (через промежуточный второстепенный активный метаболит RP101075), в то время как CYP2C8 и оксидоредуктазы участвуют в метаболизме CC112273. CC1084037 образуется непосредственно из CC112273 и подвергается обратимому метаболизму до CC112273. Взаимопревращение между этими двумя активными метаболитами опосредуется карбонилредуктазами (CBR), альдокеторедуктазой (AKR) 1C1/1C2 и (или) 3 β - и 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой (HSD).

Выведение

Среднее значение (KB, %) предполагаемого клиренса озанимода при приеме внутрь составило приблизительно 192 л/ч (37 %). Средний (KB, %) период полувыведения ($t_{1/2}$) озанимода из

плазмы крови составил приблизительно 21 час (15 %). Равновесное состояние для озанимода было достигнуто в течение 7 дней с расчетным коэффициентом накопления, равным примерно 2, после повторного приема внутрь в дозе 0,92 мг один раз в сутки.

Среднее значение (КВ, %) эффективного периода полувыведения ($t_{1/2}$) СС112273 составило приблизительно 11 дней (104 %) у пациентов с РРС, при этом среднее (КВ, %) время до достижения равновесного состояния составляло приблизительно 45 дней (45 %), а коэффициент накопления — приблизительно 16 (101 %), что указывает на преобладание СС112273 над озанимодом. Уровни СС112273 и его прямого взаимопревращающегося метаболита СС1084037 в плазме крови снижались параллельно в терминальной фазе, что приводило к аналогичному значению $t_{1/2}$ обоих метаболитов. Ожидается, что достижение равновесного состояния и коэффициент накопления СС1084037 будут аналогичны соответствующим показателям СС112273.

После однократного приема внутрь [^{14}C]-озанимода в дозе 0,92 мг примерно 26 % и 37 % радиоактивности было выведено с мочой и калом соответственно, в основном это были неактивные метаболиты. Концентрации озанимода, СС112273 и СС1084037 в моче были незначительными, что указывает на то, что почечный клиренс не является важным путем выведения озанимода, СС112273 и СС1084037.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

В специализированном исследовании у пациентов с почечной недостаточностью после однократного приема 0,23 мг препарата Зепозия внутрь экспозиция (AUC_{last}) озанимода и СС112273 была приблизительно на 27 % выше и на 23 % ниже, соответственно, у пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии ($N=8$) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек ($N=8$). На основании данного исследования установлено, что почечная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику озанимода или СС112273. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В исследованиях с однократным и многократным приемом у пациентов с хроническим заболеванием печени не было выявлено значимого влияния легкого или умеренного нарушения функции печени (класс А или В по Чайлд–Пью) на фармакокинетику озанимода

или основного метаболита CC112273 в день 1, день 5 или 8 день дозирования. После повышения дозы во втором исследовании введение 0,92 мг озанимода приводило к повышению средней несвязанной AUC_{0-last} CC112273 и CC1084037 (измеренной до 64 дней после введения дозы) у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью с 99,64 % до 129,74 % по отношению к здоровым контрольным субъектам. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд–Пью) рекомендуется пройти 7-дневный курс повышения дозы, а затем принимать по 0,92 мг один раз в сутки через день (см. раздел 4.2.). Фармакокинетику озанимода не оценивали у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Применение у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано (класс С по шкале Чайлд–Пью) (см. раздел 4.3.).

Пожилые пациенты

Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, экспозиция (AUC) CC112273 в равновесном состоянии у пациентов старше 65 лет была приблизительно на 3-4 % больше, чем у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет, и на 27 % больше, чем у взрослых пациентов в возрасте до 45 лет. Значимые различия в фармакокинетике у пациентов пожилого возраста отсутствуют.

Дети и подростки

Фармакокинетические данные о применении препарата Зепозия у детей и подростков (младше 18 лет) отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях токсичности многократных доз у мышей (до 4 недель), крыс (до 26 недель) и обезьян (до 39 недель) озанимод оказывал заметное влияние на лимфоидную систему (лимфопения, лимфоидная атрофия и снижение уровня антител), наблюдалось увеличение массы легких и увеличение частоты развития мононуклеарных альвеолярных инфильтратов, что соответствует первичной активности озанимода в отношении рецепторов S1P1. При применении максимальной дозы препарата, не приводящей к развитию нежелательных эффектов, при исследовании хронической токсичности наблюдаемое системное воздействие диспропорциональных основных и устойчивых метаболитов CC112273 и CC1084037, а также суммарное воздействие всех действующих веществ (озанимод в сочетании с указанными

метаболитами) было ниже, чем ожидалось у пациентов при максимальной дозе озанимода 0,92 мг для человека.

Генотоксичность и канцерогенность

Озанимод и его основные активные метаболиты у человека не проявляли генотоксического потенциала *in vitro* и *in vivo*.

Канцерогенность озанимода оценивали при проведении биоанализа Tg.rasH2 у мышей в течение 6 месяцев и у крыс в течение 2 лет. При проведении биоанализа на крысах в течение 2 лет не наблюдалось развития опухолей, связанных с введением любых доз озанимода. Однако экспозиция метаболитов при самой высокой исследованной дозе составила 62 % относительно экспозиции у человека для CC112273 и 18 % относительно экспозиции у человека для CC1084037 при максимальной клинической дозе 0,92 мг озанимода.

В исследовании на мышах Tg.rasH2 продолжительностью 6 месяцев показатель развития гемангиосаркомы увеличивался статистически значимо и дозозависимым образом. При введении низкой дозы (8 мг/кг/сут) частота развития гемангиосаркомы была статистически значимой у самцов, при средних и высоких дозах (25 мг/кг/сут и 80 мг/кг/сут) - у самцов и самок по сравнению с параллельно применяемыми контрольными препаратами. В отличие от крыс и человека, агонизм рецептора S1P1 у мышей приводит к устойчивой выработке плацентарного фактора роста 2 (PLGF2) и, следовательно, к стойкому митозу эндотелиальных клеток сосудов, что потенциально приводит к развитию видоспецифичных гемангиосарком с агонистами S1P1. Следовательно, гемангиосаркомы, связанные с агонизмом рецепторов S1P1, у мышей могут быть видоспецифичными и не являются прогностическими факторами риска для человека.

Никаких других опухолей, связанных с лечением, в исследовании на мышах Tg.rasH2 не наблюдалось. При применении наименьшей исследуемой дозы экспозиция двух диспропорциональных основных метаболитов CC112273 и CC1084037, наблюдаемых у человека, у мышей Tg.rasH2 была в 2,95 и в 1,4 раза выше, чем экспозиция у человека при максимальной клинической дозе 0,92 мг озанимода.

Репродуктивная токсичность

Озанимод не оказывал влияния на фертильность самцов и самок при дозе, примерно в 150 раз превышающей системное воздействие всех действующих веществ (комбинация озанимода и метаболитов CC112273 и CC1084037) при максимальной дозе озанимода для человека 0,92 мг.

Наблюдалось неблагоприятное воздействие на эмбриофетальное развитие при введении озанимода матери, с низким (крысы) или отсутствующим (кролики) пределом безопасности на основе сравнения системного воздействия всех активных веществ, что приводило к гибели эмбриона и тератогенности (генерализованный отек/анасарка и неправильное расположение яичек у крыс, неправильное расположение хвостовых позвонков, а также пороки развития магистральных сосудов у кроликов). Сосудистые изменения у крыс и кроликов соответствовали ожидаемым фармакологическим характеристикам S1P1.

Введение озанимода не оказывало влияния на пре- и постнатальное развитие при дозах, в 5,6 раза превышающих системное воздействие всех действующих веществ при максимальной дозе озанимода для человека 0,92 мг. Озанимод и метаболиты присутствовали в молоке крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Зепозия, 0,23 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (112 или XLM 90)

Целлюлоза микрокристаллическая (105)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка капсулы (корпус):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Оболочка капсулы (крышечка):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Чернила черные для маркировки капсулы (SW-9049, SW-9008):

Шеллак

Этанол*

Изопропанол*

Бутанол*

Пропиленгликоль

Вода*

Раствор аммиака конц.

Калия гидроксид

Краситель железа оксид черный (E172).

* Компоненты испаряются в процессе производства.

Зепозия, 0,46 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (112 или XLM 90)

Целлюлоза микрокристаллическая (105)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка капсулы (корпус):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Оболочка капсулы (крышечка):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Чернила черные для маркировки капсулы (SW-9049, SW-9008):

Шеллак

Этанол*

Изопропанол*

Бутанол*

Пропиленгликоль

Вода*

Раствор аммиака конц.

Калия гидроксид

Краситель железа оксид черный (E172).

* Компоненты испаряются в процессе производства.

Зепозия, 0,92 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая (112 или XLM 90)

Целлюлоза микрокристаллическая (105)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка капсулы (корпус):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Оболочка капсулы (крышечка):

Желатин

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Чернила черные для маркировки капсулы (SW-9049, SW-9008):

Шеллак

Этанол*

Изопропанол*

Бутанол*

Пропиленгликоль

Вода*

Раствор аммиака конц.

Калия гидроксид

Краситель железа оксид черный (E172).

* Компоненты испаряются в процессе производства.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4 капсулы дозировкой 0,23 мг и 3 капсулы дозировкой 0,46 мг в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру в картонном конверте.

По 7 капсул дозировкой 0,92 мг в блистере из ПВХ/ПХТФЭ/алюминиевой фольги.

По 1 картонному конверту вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия (2 специальных стикера).

По 4 блистера с капсулами дозировкой 0,92 мг вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия (2 специальных стикера).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Селджен Интернешнл Сарл. / Celgene International Sarl.

Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария / Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО "Свикс Хэлскеа",

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 (495) 229-06-61

Адрес эл.почты: russia.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зепозия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>