

Prospecto

ZEPOSIA®

OZANIMOD 0,23/0,46/0,92 mg

Cápsulas duras

Uso oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene:

	<i>0.23 mg</i>	<i>0.46 mg</i>	<i>0.92 mg</i>
<i>Ozanimod (como base)*</i>	0.23 mg	0.46 mg	0.92 mg
Celulosa microcristalina, 112 o XLM 90	87.75 mg	87.50 mg	87.00 mg
Celulosa microcristalina, 105	10.00 mg	10.00 mg	10.00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.50 mg	0.50 mg	0.50 mg
Croscarmelosa sódica	1.00 mg	1.00 mg	1.00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg	0,50 mg	0,50 mg
Capsula dura de gelatina	100 mg	100 mg	100 mg
*Equivalente a Ozanimod clorhidrato:	0.25 mg	0.50 mg	1.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04AA38

INDICACIONES Y USO

ZEPOSIA (Ozanimod) está indicado para el tratamiento de:

- formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM), incluyendo síndrome clínicamente aislado, enfermedad recurrente remitente y enfermedad progresiva secundaria activa, en adultos.
- colitis ulcerosa (CU) activa moderada a severa en adultos

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA (Ozanimod)

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la EM o CU), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de uveítis o edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

- Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).
- Determine si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación que demuestre un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (Ozanimod); se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA (Ozanimod).

Posología recomendada para la esclerosis múltiple y la colitis ulcerosa

Iniciar ZEPOSIA (Ozanimod) con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación inicial, la dosis recomendada de ZEPOSIA (Ozanimod) es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Tragar las cápsulas de ZEPOSIA (Ozanimod) enteras, con o sin alimentos.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA (Ozanimod) después de la interrupción del tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA (Ozanimod) durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA (Ozanimod) después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

CONTRAINDICACIONES

ZEPOSIA (Ozanimod) está contraindicado en pacientes que:

- En los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización, o insuficiencia cardíaca Clase III o IV.
- Presentan bloqueo aurículoventricular (AV) de Mobitz tipo II de segundo o tercer grado, disfunción del nódulo sinusal o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.
- Tienen apnea del sueño grave sin tratamiento.
- Están tomando un inhibidor de monoamino oxidasa (MAO).

ZEPOSIA (Ozanimod) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a ozanimod o cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA (Ozanimod) provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica a aproximadamente el 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA (Ozanimod) puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA (Ozanimod).

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la EM o CU), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Retrasar el inicio de ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) fueron similares a la de los pacientes que recibieron interferón (IFN) beta-1a (35% versus 34% y 1% versus 0.8%, respectivamente). En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo (9.9% versus 10.7% y 0.8% versus 0.4%, respectivamente). En el Estudio 2 de CU, la tasa global de infecciones en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) fue mayor que en pacientes tratados con placebo (23% versus 12%), y la tasa de infecciones graves fue similar (0.9% versus 1.8%).

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

La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3% en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM. La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) con recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 2% en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y del 2.3% en el Estudio 2 de CU. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). Después de discontinuar ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA (Ozanimod) después de la discontinuación puede tardar

hasta 3 meses, continúe monitoreando a los pacientes por infecciones durante este período.

Infección por virus herpes

Se observaron casos de infección localizada por virus herpes (por ejemplo, herpes zoster y herpes simplex) en los ensayos clínicos de ZEPOSIA (Ozanimod).

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, se reportó herpes zóster como reacción adversa en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en el 0.2% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se reportó herpes zoster en el 0.4% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU, se reportó herpes zoster en el 2.2% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave ni diseminado.

Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicela zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (Ozanimod).

Infección criptocóccica

Se han notificado casos de meningitis criptocóccica (MC) mortal e infecciones criptocóccicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocóccica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápido. El tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocóccica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras sin corticosteroides o inmunomoduladoras

En los estudios clínicos en EM y CU, los pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la EM y la CU. Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA (Ozanimod) con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. En los estudios de CU, se permitió el uso concomitante de corticosteroides, que no pareció tener influencia en la seguridad o la eficacia de ZEPOSIA (Ozanimod).

Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA (Ozanimod), considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), después de

lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA (Ozanimod). Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos *atenuados*, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA (Ozanimod). Evite el uso de vacunas de virus vivos *atenuados* durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y durante 3 meses después de dicho tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado LMP en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P, incluido ZEPOSIA (Ozanimod), y otras terapias para la esclerosis múltiple (EM) y la colitis ulcerosa (CU), y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o a hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir LMP. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de LMP, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) hasta que se haya descartado la LMP mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA (Ozanimod) puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA (Ozanimod).

ZEPOSIA (Ozanimod) no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo disfunción del nódulo sinusal, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras

anormalidades de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del investigador tratante, podrían poner en peligro la salud del paciente;

- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la dosis inicial de ZEPOSIA (Ozanimod) 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca se produjo en la Hora 5 del Día 1 (una disminución de 1.2 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, y de 0.7 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU), volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA (Ozanimod). No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA (Ozanimod) sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca.

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en el 0.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) en comparación con ningún paciente que recibió IFN beta-1a. Después del Día 1, la incidencia de bradicardia fue del 0.8% en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) en comparación con 0.7% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA (Ozanimod) en comparación con ningún paciente que recibió placebo. Después del Día 1, se reportó bradicardia en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA (Ozanimod). En el Estudio 2 de CU, no se reportó bradicardia.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA (Ozanimod) superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 2 de EM y los Estudios 1 y 3 de CU con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares Mobitz II de segundo o de tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod).

Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo para aquellas personas:

- Con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 msec en hombres y > 470 msec en mujeres);
- Con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III;

- Con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II o superior, disfunción del nódulo sinusal, o bloqueo cardíaco sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA (Ozanimod).

Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA (Ozanimod).

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, se produjeron elevaciones de ALT hasta 5 veces el límite superior del rango normal (LSN, por sus siglas en inglés) o más en el 1.6% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en el 1.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se produjeron elevaciones de 3 veces el LSN o más en el 5.5% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y en el 3.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. La mediana del tiempo hasta una elevación de 3 veces el LSN fue de 6 meses. La mayoría (79%) de los pacientes continuaron el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2-4 semanas. Se suspendió ZEPOSIA (Ozanimod) por una elevación confirmada superior a 5 veces el LSN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes con EM tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de alanino aminotransferasa AAT hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 0.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo n el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 0.9% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de AAT hasta 3 veces el LSN o más en el 2.6% de los pacientes con CU tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo, y en el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 2.3% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios de CU controlados y no controlados, la mayoría (96%) de los pacientes con AAT mayor a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0.4% en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg, y del 0% en los pacientes que recibieron placebo en los estudios controlados de CU.

Las personas con valores de aspartato transaminasa (AT) AST o AAT superiores a 1.5 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 2 de EM, y aquellas con valores superiores a 2 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 3 de CU. No hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática al recibir ZEPOSIA (Ozanimod). No se recomienda el uso de ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes con insuficiencia hepática.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben controlarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA (Ozanimod) si se confirma una lesión hepática significativa.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar daño fetal. Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA (Ozanimod) del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod).

Aumento de la presión arterial

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) tuvieron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 2 mm Hg en la presión sistólica respecto de los pacientes que recibieron IFN beta-1a, y ningún efecto sobre la presión diastólica. El aumento de la presión sistólica se detectó por primera vez después de aproximadamente 3 meses de tratamiento y persistió durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 3.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en el 2.1% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Dos pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) en el Estudio 1 de EM y un paciente tratado con interferón (IFN) beta-1a en el Estudio 2 experimentaron una crisis hipertensiva que no estuvo claramente influenciada por una medicación concomitante.

El aumento medio de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con CU tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) es similar al de los pacientes con EM. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 3.7 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y de 2.3 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 5.1 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y de 1.5 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. No hubo ningún efecto sobre la PAD.

Se reportó hipertensión como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg y en ninguno en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y en el 2.2% y 2.2% de los pacientes del Estudio 2 de CU, respectivamente. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) y en un paciente que recibió placebo.

Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA (Ozanimod), incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA (Ozanimod).

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el volumen espiratorio forzado absoluto durante 1 segundo (FEV₁, por sus siglas en inglés) en pacientes con EM tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) luego de tan solo 3 meses de iniciado el tratamiento. En los análisis combinados del Estudio 1 y el Estudio 2 en EM, la disminución del FEV₁ absoluto desde la condición basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) en comparación con los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue de 60 ml (IC del 95%: -100, -20) a los 12 meses. La diferencia media en el FEV₁ porcentual predicho a los 12 meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y los pacientes que recibieron IFN beta-1a fue del 1.9% (IC del 95%: -2.9, -0.8). También se observaron reducciones dependientes de la dosis en la capacidad vital forzada (CVF, por sus siglas en inglés) (valor absoluto y % predicho) en el Mes 3 en análisis combinados que compararon pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) con pacientes que recibieron IFN beta-1a [60 ml, IC del 95% (-110, -10); 1.4%, IC del 95%: (-2.6, -0.2)], aunque no se observaron reducciones significativas en otros puntos temporales. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de la disminución del FEV₁ o CVF después de la interrupción del fármaco. Un paciente del Estudio 1 de EM interrumpió el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) debido a disnea.

En el Estudio 1 de CU, la diferencia media en la disminución del FEV₁ absoluto desde el valor basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) en comparación con los pacientes que recibieron placebo fue de 22 ml (IC del 95%: -84, 39) a las 10 semanas. La diferencia media en el porcentual normal previsto (PNP) de FEV₁ a las 10 semanas entre los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y los que recibieron placebo fue del 0.8% (IC del 95%: -2.6, 1.0). La diferencia en las reducciones de la CVF (valor absoluto y % previsto) observadas en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU, comparando los pacientes que fueron tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) con los que recibieron placebo, fue de 44 ml, IC del 95% (-114, 26); 0.5%, IC del 95% (-2.3, 1.2), respectivamente. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de las disminuciones observadas en el FEV₁ o la CVF después de la interrupción de ZEPOSIA (Ozanimod), o si los cambios podrían ser progresivos con el uso continuado.

Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), si está clínicamente indicado.

Edema macular

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), incluido ZEPOSIA (Ozanimod), se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

En el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM, se observó edema macular en el 0.3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y en el 0.3% de los pacientes que recibieron IFN beta-1a. Se reportó edema macular en un total de 1 (0.2%) paciente de los Estudios 1 y 3 de CU, y en 1 (0.4%) paciente del Estudio 2 de CU tratado con ZEPOSIA (Ozanimod), y en ningún paciente que recibió placebo.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA (Ozanimod).

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA (Ozanimod) debe tener

en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de EM con ZEPOSIA (Ozanimod), se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA (Ozanimod) desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) debe discontinuarse.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA (Ozanimod).

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) después del tratamiento con alemtuzumab.

Aumento grave de la discapacidad por esclerosis múltiple después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)

En la EM, rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA (Ozanimod) y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)

Después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod), la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de aproximadamente 30 días,

con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores a la última dosis de ZEPOSIA (Ozanimod).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras partes de la Información para Prescribir:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad por esclerosis múltiple después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes

Esclerosis múltiple

La seguridad de ZEPOSIA (Ozanimod) se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con comparador activo, en los que 882 pacientes recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y en mayor porcentaje que con el comparador. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y en mayor porcentaje que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a fueron infección de las vías respiratorias superiores, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, infección del tracto urinario, dolor de espalda e hipertensión.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y al menos 1% mayor que con IFN beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple (Estudio 1 y Estudio 2 de EM combinados)^a

Reacciones adversas	Estudios 1 y 2 de EM	
	Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg una vez por día ^e (n = 882) %	IFN beta-1a 30 mcg por vía intramuscular una vez por semana (n = 885) %
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	26	23
Elevación de transaminasas hepáticas ^c	10	5
Hipotensión ortostática	4	3
Infección del tracto urinario	4	3
Dolor de espalda	4	3
Hipertensión ^d	4	2
Dolor abdominal superior	2	1

^a Los datos no son una base adecuada para comparar tasas entre ZEPOSIA (Ozanimod) y el control activo.

^b Incluye los siguientes términos: nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, infección del tracto respiratorio, bronquitis, rinitis, infección viral del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio superior, rinorrea, traqueítis y laringitis.

^c Incluye los siguientes términos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, pruebas anormales de la función hepática y aumento de transaminasas.

^d Incluye hipertensión, hipertensión esencial e hipertensión ortostática.

^e ZEPOSIA (Ozanimod) se inició con una titulación de 7 días.

Colitis ulcerosa

La seguridad de ZEPOSIA (Ozanimod) se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción), n=429; y Estudio 2 de CU (mantenimiento), n=230] en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a severa. Los datos adicionales del período de inducción de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3 de CU, NCT01647516) incluyeron a 67 pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg una vez al día.

Las reacciones adversas comunes en los Estudios 1 y 3 de CU y en el Estudio 2 de CU se enumeran en las Tablas 3 y 4, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) fueron aumento de los valores en las pruebas hepáticas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea.

Tabla 3: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerosa (Estudio 1 y Estudio 3 de CU combinados)

Reacciones adversas	Períodos de inducción (Estudios 1 y 3 de CU)	
	Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg una vez por día (n=496) ^{c,d} %	Placebo (n=281) % ^d
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	5	4
Elevación en las pruebas hepáticas ^b	5	0
Cefalea	4	3
Pirexia	3	2
Náuseas	3	2
Artralgia	3	1

^a Incluye los siguientes términos: faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, faringitis bacteriana, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, sinusitis aguda, catarro, sinusitis crónica, inflamación del tracto respiratorio superior, amigdalitis crónica, faringitis viral, sinusitis viral, sinusitis bacteriana, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, laberintitis viral, inflamación laríngea e inflamación faríngea.

^b Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y aumento de transaminasas.

^c ZEPOSIA (Ozanimod) se inició con una titulación de 7 días.

^d Los porcentajes se calcularon como la suma de cada porcentaje del estudio individual multiplicado por su ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 4: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 4% en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerosa (Estudio 2 de CU)

Reacciones adversas	Período de mantenimiento (Estudio 2 de CU)	
	Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg una vez por día (n=230) %	Placebo (n=227) %
Elevación en las pruebas hepáticas ^a	11	2
Cefalea	5	<1

^a Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento en las pruebas de la función hepática y aumento de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras reacciones adversas

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca en pacientes con EM y CU.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV₁ absoluto y la CVF en pacientes con EM y CU tratados con ZEPOSIA (Ozanimod).

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama, seminoma, carcinoma cervical y adenocarcinomas, incluyendo adenocarcinoma rectal, con ZEPOSIA (Ozanimod) en los ensayos controlados en EM y CU. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA (Ozanimod) en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Edema periférico

Se observó edema periférico en el 3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2 de CU.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las Tablas 5 y 6 incluyen fármacos con interacciones medicamentosas, interacciones con tiramina e interacciones con vacunas clínicamente importantes cuando se administran en forma concomitante con ZEPOSIA (Ozanimod), e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

Tabla 5: Interacciones clínicamente relevantes que afectan los fármacos, la tiramina y las vacunas coadministradas con ZEPOSIA (Ozanimod)

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras sin corticosteroides	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA (Ozanimod) no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras no corticosteroides, a excepción de ciclosporina, con la que no tuvo interacción farmacocinética.
<i>Prevención o manejo:</i>	<p>Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.</p> <p>Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.</p> <p><u>Alemtuzumab</u>: Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) después de alemtuzumab.</p> <p><u>Interferón beta o acetato de glatiramer</u>: Por lo general, ZEPOSIA (Ozanimod) puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.</p>
Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA (Ozanimod) no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.

	Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de <i>Torsades de Pointes</i> en pacientes con bradicardia.
<i>Prevención o manejo:</i>	<p>Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes que reciben antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.</p> <p>Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.</p>
Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos	
<i>Impacto clínico:</i>	<p>Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe la MAO-B <i>in vitro</i>, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva con la coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (IRN), tricíclicos, tiramina].</p> <p><u>Drogas opioides</u> Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y inhibidores de MAO, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Fármacos serotoninérgicos</u> Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Medicamentos simpaticomiméticos</u> El uso concomitante de ZEPOSIA (Ozanimod) con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA (Ozanimod) solo] y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.</p>
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina (por ejemplo, drogas opioides, ISRS, IRN, tricíclicos, tiramina). Monitorear a los pacientes por hipertensión con el uso concomitante.
Combinación de un betabloqueante y un bloqueador del canal de calcio	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con un betabloqueante y un bloqueante del canal de calcio no ha sido estudiada. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca.

<i>Prevención o manejo:</i>	Por lo general, el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante del canal de calcio que reduce la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y un betabloqueante. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes que reciben un bloqueante del canal de calcio que disminuye la frecuencia cardíaca y un betabloqueante, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Tiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminas exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminas exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina).
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de ZEPOSIA (Ozanimod).
Vacunas	
<i>Impacto clínico:</i>	Durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> puede conllevar el riesgo de infección.
<i>Prevención o manejo:</i>	Las vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Tabla 6: Interacciones clínicamente relevantes que afectan a ZEPOSIA (Ozanimod) cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva.
<i>Prevención o manejo:</i>	La coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA (Ozanimod) y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.
Inhibidores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA (Ozanimod).
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil).
Inductores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA (Ozanimod).
<i>Prevención o manejo:</i>	Debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA (Ozanimod) con inductores potentes de CYP2C8.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

No hay datos adecuados sobre el riesgo en el desarrollo asociado con el uso de ZEPOSIA (Ozanimod) en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de ozanimod durante el embarazo produjo efectos adversos sobre el desarrollo, incluida embriofetalidad, aumento de malformaciones fetales y cambios neuroconductuales, en ausencia de toxicidad materna. En conejos, se produjeron malformaciones de los vasos sanguíneos fetales con exposiciones maternas a ozanimod y metabolitos clínicamente relevantes. Se ha demostrado que el receptor afectado por ozanimod (esfingosina-1-fosfato) tiene un papel importante en la embriogénesis, incluido el desarrollo vascular y neural.

Datos

Datos en animales

La administración oral de ozanimod (0, 0.2, 1 o 5 mg/kg/día) a ratas hembras durante la organogénesis dio por resultado un marcado aumento de la mortalidad embriofetal, un aumento de las malformaciones fetales y variaciones esqueléticas (osificación anormal / retardada), y reducción del peso corporal fetal a la dosis más alta evaluada. No se observó toxicidad materna. A la dosis sin efecto (1 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal, la exposición plasmática a ozanimod (AUC) fue aproximadamente 60 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 0.92 mg/día. Las AUC plasmáticas de los principales metabolitos humanos, CC112273 y CC1084037, fueron similares e inferiores, respectivamente, a las de los seres humanos en la MRHD.

La administración oral de ozanimod (0, 0.2, 0.6 o 2.0 mg/kg/día) a conejas durante la organogénesis dio como resultado un marcado aumento de la mortalidad embriofetal a la dosis más alta evaluada y un aumento de las malformaciones fetales (vasos sanguíneos malformados) y variaciones esqueléticas a las dosis media y alta. No se observó toxicidad materna. A la dosis sin efecto (0.2 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal en conejos, la exposición plasmática a ozanimod (AUC) fue aproximadamente 2 veces mayor que en humanos a la MRHD; las AUC plasmáticas para los principales metabolitos humanos, CC112273 y CC1084037, fueron menores que las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD).

La administración oral de ozanimod (0, 0.2, 0.7 o 2 mg/kg/día) a ratas hembras durante la gestación y la lactancia provocó reducciones persistentes del peso corporal y efectos a largo plazo sobre la función reproductiva (ciclo estral prolongado) y neuroconductual (aumento de la actividad motora) en la descendencia a la dosis más alta evaluada, que no se asoció con toxicidad materna. A la dosis sin efecto (0.7 mg/kg/día) para los efectos adversos sobre el desarrollo pre- y posnatal, la exposición plasmática a ozanimod (AUC) fue 30 veces mayor que en humanos a la MRHD; las AUC plasmáticas para los principales metabolitos humanos, CC112273 y CC1084037, fueron menores que las de los seres humanos en la MRHD.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de ozanimod en la leche materna humana, los efectos en el

lactante, o los efectos del fármaco en la producción de leche. Tras la administración oral de ozanimod, se detectó ozanimod y/o metabolitos en la leche de ratas en período de lactancia a niveles superiores a los del plasma materno.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de ZEPOSIA (Ozanimod) por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante por ZEPOSIA (Ozanimod) o por la afección materna subyacente.

Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod), se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre la posibilidad de un riesgo grave para el feto y la necesidad de usar anticoncepción durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). Debido al tiempo que lleva eliminar el fármaco del organismo después de interrumpir el tratamiento, el riesgo potencial para el feto puede persistir y las mujeres en edad fértil también deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ZEPOSIA (Ozanimod) no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ozanimod y CC112273 según la edad. Monitorear a los pacientes de edad avanzada para detectar reacciones adversas cardíacas y hepáticas, debido a la mayor frecuencia de una función cardíaca y hepática reducida en la población de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de los principales metabolitos activos de ozanimod. No se recomienda el uso de ZEPOSIA (Ozanimod) en pacientes con insuficiencia hepática.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Ozanimod es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P) que se une con alta afinidad a los receptores de S1P 1 y 5. Ozanimod bloquea la capacidad de los linfocitos para salir de los ganglios linfáticos, lo que reduce la cantidad de linfocitos en sangre periférica. Ozanimod tiene una actividad mínima o nula sobre S1P2, S1P3 y S1P4. Se desconoce el mecanismo por el cual ozanimod ejerce efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple y la colitis ulcerosa, pero puede implicar la reducción de la migración de linfocitos al sistema nervioso central y al intestino.

Farmacodinamia

Reducción del recuento de linfocitos en sangre

En los ensayos clínicos de EM con control activo y los ensayos clínicos controlados en CU, el recuento medio de linfocitos disminuyó a aproximadamente el 45% del valor basal a los 3 meses (recuento medio aproximado de linfocitos en sangre $0.8 \times 10^9/L$), y los bajos recuentos de linfocitos se mantuvieron durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod).

Después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg, la mediana de tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de 30 días, con aproximadamente el 90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Reducción de la frecuencia cardíaca

ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al inicio de la dosificación. Un programa de ajuste ascendente de ZEPOSIA (Ozanimod) 0.23 mg seguido de dosis de 0.46 mg y 0.92 mg atenúa la magnitud de las reducciones de la frecuencia cardíaca.

Estudios de interacción medicamentosa

Agentes simpaticomiméticos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la frecuencia cardíaca o la presión arterial cuando se coadministró ZEPOSIA (Ozanimod) 1.84 mg al día (dos veces la dosis recomendada) durante 28 días con una dosis única de 60 mg de pseudoefedrina (un agente simpaticomimético) en comparación con pseudoefedrina sola.

Beta bloqueador o bloqueador del canal de calcio

No se ha estudiado el efecto de la coadministración de la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA (Ozanimod), propranolol o diltiazem, o la administración con un beta bloqueador y un bloqueador del canal de calcio juntos.

Función pulmonar

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV₁ y la CVF en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod).

Electrofisiología cardíaca

Después de un esquema de titulación de 14 días de dosis una vez al día de 0.23 mg de ozanimod durante 4 días, 0.46 mg durante 3 días, 0.92 mg durante 3 días y 1.84 mg (2 veces la dosis máxima recomendada aprobada) durante 4 días en individuos sanos, ZEPOSIA (Ozanimod) no prolongó el intervalo QTc en grado clínicamente relevante

Farmacocinética

Los parámetros de exposición en estado estacionario de ozanimod y su principal metabolito activo, CC112273, se resumen en la Tabla 7. El análisis farmacocinético poblacional no indicó diferencias significativas en estos parámetros farmacocinéticos en pacientes con EM recurrente o CU.

Tabla 7: Parámetros de exposición de ozanimod y su principal metabolito^a

Parámetros	Ozanimod	CC112273
C _{máx,ss}	0.244 ng/ml (31.8%)	6.98 ng/ml (42.7%)
AUC _{tau,ss}	4.46 ng*h/ml (31.8%)	143.77 ng*h/ml (39.2%)
Proporcionalidad de la dosis	La C _{máx} y el AUC aumentan proporcionalmente en el rango de dosis de ozanimod de 0.46 mg a 0.92 mg.	
Tiempo hasta el estado estacionario	102 horas (28.2%) ^b	45 días (45%)
Relación de acumulación	2.40 (21.1%) ^b	16 (101%)

^a[Coeficiente de variación (CV%)] medio después de una dosis de ozanimod 0.92 mg una vez al día en pacientes con EM recurrente, a menos que se especifique lo contrario.

^b En individuos sanos.

C_{máx,ss} = concentración plasmática máxima observada en estado estacionario, AUC_{tau,ss} = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.

Absorción

El T_{máx} de ozanimod es de aproximadamente 6 a 8 horas.

Efecto de los alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la C_{máx} y el AUC de ozanimod después de la administración de ZEPOSIA (Ozanimod) con una comida rica en grasas y de alto contenido calórico (1000 calorías, 50% de grasas) o una comida pobre en grasas y de bajo contenido calórico (300 calorías, 10% de grasas) en comparación con la condición de ayuno.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio (CV%) de ozanimod (V_z/F) es de 5590 L (27%). La unión a proteínas plasmáticas humanas de ozanimod, CC112273 y CC1084037 es de aproximadamente 98.2%, 99.8% y 99.3%, respectivamente.

Eliminación

La vida media plasmática promedio (CV%) (t_{1/2}) de ozanimod es de aproximadamente 21 horas (15%). La vida media efectiva promedio (CV%) (t_{1/2}) de CC112273 y su metabolito interconvertidor directo CC1084037 fue de aproximadamente 11 días (104%) en pacientes con EM recurrente. La depuración oral aparente media (CV%) de ozanimod fue de aproximadamente 192 L/h (37%).

Metabolismo

Ozanimod es metabolizado por varias enzimas para formar metabolitos activos principales circulantes (por ejemplo, CC112273 y CC1084037) y metabolitos activos menores (por ejemplo, RP101988, RP101075 y RP112509) con actividad y selectividad similares para S1P1 y S1P5.

Ozanimod es metabolizado por ALDH/ADH para formar el metabolito carboxilato RP101988 y por CYP3A4 para formar RP101075. Entonces, RP101075 es metabolizado por NAT-2 para formar un metabolito menos activo RP101442 o por MAO-B para formar CC112273. A continuación, CC112273 es metabolizado por CYP2C8 para formar RP112509 o se reduce para formar CC1084037. CC1084037 es metabolizado por AKR 1C1/1C2 y/o 3 β - y 11 β -HSD para formar CC112273. La interconversión entre CC112273 y CC1084037 favorece a CC112273. Aproximadamente el 94% de la exposición total al fármaco activo circulante está representada por ozanimod (6%), CC112273 (73%) y CC1084037 (15%), en humanos.

Excreción

Después de una dosis oral única de 0.92 mg de ozanimod radiomarcado, aproximadamente el 26% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 37% en las heces, principalmente compuesta por metabolitos inactivos.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron que la exposición en estado estacionario (AUC) de CC112273 en pacientes con CU mayores de 65 años fue aproximadamente entre un 3% y un 4% mayor que la de los pacientes de 45 a 65 años, y un 27% mayor que la de los pacientes adultos menores de 45 años. No hay una diferencia significativa en la farmacocinética en pacientes ancianos con CU

Pacientes de ambos sexos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ozanimod y CC112273 según el sexo o el peso.

Grupos raciales o étnicos

En un estudio puente de PK japonés específico, después de la administración repetida de 0.96 mg de ZEPOSIA (Ozanimod), las exposiciones a ozanimod ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{tau}) no cambiaron y las exposiciones a CC112273 ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{tau}) fueron aproximadamente un 28% y un 43% más altas, respectivamente, en pacientes japoneses (N = 10) en comparación con pacientes caucásicos (N = 12). Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

Pacientes con insuficiencia renal

En un ensayo específico de insuficiencia renal, después de una dosis oral única de 0.23 mg de ZEPOSIA (Ozanimod), las exposiciones ($AUC_{\acute{u}ltima}$) de ozanimod y CC112273 fueron aproximadamente un 27% más altas y un 23% más bajas, respectivamente, en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal (N = 8) en comparación con individuos con función renal normal (N = 8). Sobre la base de este ensayo, la insuficiencia renal no tiene efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ozanimod o CC112273.

Fumadores

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la exposición a CC112273 en estado estacionario (AUC) fue aproximadamente un 50% menor en fumadores que en no fumadores, aunque para los fumadores esta reducción en la exposición no causó diferencias significativas en la reducción del recuento absoluto de linfocitos (RAL) ni un impacto evidente en la eficacia clínica.

Estudios de interacción medicamentosa

Estudios clínicos

Inhibidores potentes de CYP3A y P-gp

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ozanimod y sus principales metabolitos activos, CC112273 y CC1084037, cuando se administró concomitantemente con itraconazol (inhibidor potente de P-gp y CYP3A).

Inhibidores potentes de CYP2C8

La coadministración de ozanimod con gemfibrozilo (un inhibidor potente de CYP2C8) aumentó la exposición (AUC) de los metabolitos activos, CC112273 y CC1084037, en aproximadamente un 47% y un 69%, respectivamente, sin cambio en el AUC de ozanimod.

Inhibidores de BCRP

La coadministración de ozanimod con ciclosporina (un inhibidor de BCRP) no tuvo ningún efecto sobre la exposición a ozanimod o a los metabolitos activos principales, CC112273 y CC1084037.

Inductores potentes de CYP2C8

La coadministración de rifampicina (un inductor potente de CYP3A y P-gp, y un inductor moderado de CYP2C8) 600 mg una vez al día en estado estacionario y una dosis única de ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg redujo la exposición (AUC) a ozanimod, CC112273 y CC1084037 en aproximadamente 24%, 60% y 55%, respectivamente. El efecto sobre CC112273 y CC1084037 se debe principalmente a la inducción de CYP2C8

Prednisona y prednisolona

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la administración concomitante de prednisona o prednisolona en pacientes con CU no alteró el aclaramiento aparente del metabolito activo predominante CC112273. Se desconoce el impacto de la prednisona o prednisolona en la farmacocinética de CC1084037.

Inhibidores de monoamino oxidasa

No se han llevado a cabo estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción medicamentosa de ozanimod con inhibidores de MAO.

Anticonceptivos orales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y noretindrona cuando se administran conjuntamente con ozanimod.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Ozanimod, CC112273, CC1084037 y otros metabolitos no inhiben las CYP 1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6 y 3A, y no inducen las CYP 1A2, 2B6 y 3A.

In vitro, CC112273 y CC1084037 inhibieron MAO-B (valores de IC50 de 5.72 nM y 58 nM, respectivamente) con una selectividad de más de 1000 veces sobre la monoamino oxidasa A (MAO-A).

Sistemas de transporte: Ozanimod, CC112273, CC1084037 y otros metabolitos no inhiben P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2-K. CC112273 y CC1084037 no inhiben BCRP en concentraciones clínicamente relevantes.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración oral de ozanimod (0, 8, 25 u 80 mg/kg/día) a ratones Tg.rasH2 durante 26 semanas causó un aumento de hemangioma y hemangiosarcoma (combinados) en machos y hembras a las dosis medias y altas evaluadas.

La administración oral de ozanimod (0, 0.2, 0.7 o 2 mg/kg/día) a ratas durante 2 años no provocó un aumento de los tumores. A la dosis más alta evaluada (2 mg/kg/día), la exposición plasmática (AUC) a ozanimod fue aproximadamente 100 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de 0.92 mg/día. Las AUC plasmáticas de los principales metabolitos humanos, CC112273 y CC1084037, fueron similares e inferiores, respectivamente, a las de los seres humanos en la MRHD.

Mutagénesis

Ozanimod fue negativo en una batería de ensayos *in vitro* (Ames, linfoma de ratón tk) e *in vivo* (micronúcleo de rata). El metabolito CC112273 fue negativo en ensayos *in vitro* (Ames, aberración cromosómica en células de mamífero). El metabolito CC1084037 fue negativo en un ensayo de Ames y positivo en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células humanas (TK6), pero negativo en un ensayo de micronúcleo de rata / Comet *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de ozanimod (0, 0.2, 2 o 30 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuando hasta el día 7 de gestación no produjo efectos adversos sobre la fertilidad. A la dosis más alta evaluada (30 mg/kg/día), la exposición plasmática a ozanimod (AUC) fue aproximadamente 1600 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) (0.92 mg/día); las AUC plasmáticas de los metabolitos,

CC112273 y CC1084037, a 30 mg/kg/día fueron 13 y 3 veces mayores, respectivamente, que en seres humanos con la MRHD.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Esclerosis múltiple

La eficacia de ZEPOSIA (Ozanimod) se demostró en 2 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, de doble simulación, en grupos paralelos, controlados con comparador activo, de diseño similar, en pacientes con formas recurrentes de EM [Estudio 1 (NCT02294058) y Estudio 2 (NCT02047734)]. Los pacientes del Estudio 1 fueron tratados hasta que el último paciente enrolado completó 1 año de tratamiento. Los pacientes del Estudio 2 fueron tratados durante 24 meses. Ambos estudios incluyeron pacientes que habían experimentado al menos 1 recaída en el año anterior, o 1 recaída en los 2 años anteriores con evidencia de al menos una lesión reforzada con gadolinio (GdE) en el año anterior, y tenían un puntaje en la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS) de 0 a 5.0 en condición basal. Se excluyeron los pacientes con EM primaria progresiva.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg por vía oral una vez al día, comenzando con una titulación de la dosis, o interferón (IFN) beta-1a, el comparador activo, 30 mcg administrados por vía intramuscular una vez por semana. Se realizaron evaluaciones neurológicas en condición basal, cada 3 meses y en el momento de la sospecha de recaída. Se realizaron estudios por resonancia magnética de cerebro en condición basal, a los 6 meses (Estudio 1), al año (Estudios 1 y 2) y a los 2 años (Estudio 2).

El objetivo primario tanto del Estudio 1 como del Estudio 2 fue la tasa de recaída anualizada (ARR) durante el período de tratamiento (Estudio 1) y durante 24 meses (Estudio 2). Las medidas de resultados adicionales incluyeron: 1) el número de lesiones hiperintensas T2 por RMN nuevas o agrandadas durante 12 y 24 meses, 2) el número de lesiones reforzadas con gadolinio (Gd+) T1 por RMN a los 12 y 24 meses, y 3) el tiempo hasta confirmarse la progresión de la discapacidad, definida como un aumento de al menos 1 punto desde la EDSS basal confirmada después de 3 meses y después de 6 meses. La progresión de la discapacidad confirmada se evaluó en un análisis combinado de los Estudios 1 y 2.

En el Estudio 1, un total de 895 pacientes fueron aleatorizados para recibir ZEPOSIA (Ozanimod) (n = 447) o IFN beta-1a (n = 448); de estos pacientes, el 94% que recibió ZEPOSIA (Ozanimod) y el 92% que recibió IFN beta-1a completaron el estudio. La edad media fue de 35.4 años, el 99.8% eran blancos, y el 65% eran mujeres. El tiempo medio desde la aparición de los síntomas de EM fue de 6.9 años, y la mediana del puntaje EDSS en condición basal fue de 2.5; el 31% había sido tratado con una terapia sin esteroides para la EM. En condición basal, el número medio de recaídas en el año anterior fue de 1.3 y el 48% de los pacientes tenían una o más lesiones reforzadas con Gd T1 (media 1.8) en su exploración por RMN inicial.

En el Estudio 2, un total de 874 pacientes fueron aleatorizados para recibir ZEPOSIA (Ozanimod) (n = 433) o IFN beta-1a (n = 441); de estos pacientes, el 90% de los que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) y el 85% de los que recibieron IFN beta-1a completaron el estudio. La edad media fue de 35.6 años, el 98% eran blancos, y el 68% eran mujeres. El tiempo medio desde la aparición de los síntomas de EM fue de 6.6 años, y la mediana del puntaje EDSS en condición basal fue de 2.5; el 29% de los pacientes habían sido tratados con una terapia sin esteroides para la EM. En condición basal, el número medio de recaídas en el año anterior fue de 1.3 y el 43% de los pacientes tenía una o más lesiones reforzadas con Gd T1 (media 1.7).

La ARR fue estadística y significativamente menor en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a 30 mcg por vía IM. El número de lesiones T2 nuevas o agrandadas y el número de lesiones GdE fueron estadística y significativamente menores en los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg que en los pacientes que recibieron IFN beta-1a.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la progresión de la discapacidad confirmada a los tres y seis meses entre los pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) e IFN beta-1a durante 2 años.

Los resultados del Estudio 1 y del Estudio 2 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Criterios de valoración clínicos y de resonancia magnética del Estudio 1 y el Estudio 2 de EM

Criterios de valoración	Estudio 1		Estudio 2	
	Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg (n = 447) %	IFN beta-1a 30 mcg (n = 448) %	Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg (n = 433) %	IFN beta-1a 30 mcg (n = 441) %
Criterios de valoración clínicos				
Tasa de recaída anualizada (criterio de valoración primario)	0.181 ^a	0.350 ^a	0.172	0.276
Reducción relativa	48% (p < 0.0001)		38% (p < 0.0001)	
Porcentaje de pacientes sin recaída ^b	78%	66%	76%	64%
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses ^{c,d}	7.6% ZEPOSIA (Ozanimod) versus 7.8% IFN beta-1a			
Cociente de riesgo (HR)	0.95 (p = 0.77) ^e			
Criterios de valoración por RMN				
Número medio de lesiones hiperintensas T2 nuevas o agrandadas por RMN ^f	1.47	2.84	1.84	3.18
Reducción relativa	48% (p < 0.0001)		42% (p < 0.0001)	
Número medio de lesiones reforzadas con Gd T1	0.16	0.43	0.18	0.37
Reducción relativa	63% (p < 0.0001)		53% (p = 0.0006)	

^a Durante el período de tratamiento (duración media 13.6 meses).

^b Durante el período de tratamiento para el Estudio 1 y durante 24 meses para el Estudio 2.

^c Progresión de la discapacidad definida como un aumento de 1 punto en la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (EDSS) confirmado 3 o 6 meses después.

^d Análisis combinado prospectivo planificado de los Estudios 1 y 2.

^e No estadísticamente significativo.

^f Durante 12 meses para el Estudio 1 y durante 24 meses para el Estudio 2.

^g A los 12 meses para el Estudio 1 y a los 24 meses para el Estudio 2.

Se observó un efecto similar de ZEPOSIA (Ozanimod) sobre la ARR en comparación con IFN beta-1a en subgrupos exploratorios definidos por sexo, edad, tratamiento previo sin esteroides para la EM y actividad basal de la enfermedad.

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de ZEPOSIA (Ozanimod) se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción)

y Estudio 2 de CU (mantenimiento) (NCT02435992)] en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a severa.

Estudio 1 de CU

En el Estudio 1 de UC, un total de 645 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg por vía oral una vez al día o placebo durante 10 semanas, comenzando con una titulación de la dosis. El ensayo incluyó pacientes adultos con CU activa moderada a severa que tenían una respuesta inadecuada o eran intolerantes a cualquiera de los siguientes: aminosalicilatos orales, corticosteroides, inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) o un agente biológico (por ejemplo, bloqueador del TNF y/o vedolizumab). Los pacientes debían estar recibiendo dosis estables de aminosalicilatos orales y/o corticosteroides (dosis diaria de prednisona de hasta el equivalente a 20 mg o comprimidos de liberación prolongada de budesonide) antes del enrolamiento. El 71% de los pacientes recibían mesalamina, el 13% sulfasalazina y el 33% corticosteroides orales. Un total del 30% de los pacientes habían fallado previamente o eran intolerantes a los bloqueantes del TNF. De estos pacientes, el 63% recibió al menos dos agentes biológicos, incluidos bloqueantes del TNF.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el puntaje Mayo (0 a 12), que consiste en cuatro subpuntajes (0 a 3 para cada categoría): frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, hallazgos en la endoscopia de lectura centralizada y evaluación global del médico. Un subpuntaje de endoscopia de 2 se definió por eritema marcado, falta de patrón vascular, friabilidad y erosiones; un subpuntaje de endoscopia de 3 se definió por sangrado espontáneo y ulceración. Los pacientes enrolados tenían puntajes Mayo entre 6 y 12; en condición basal, los pacientes tenían una mediana de puntaje Mayo de 9, y el 86% de los pacientes tenían enfermedad moderada (puntaje Mayo 6-10) y el 14% tenían enfermedad severa (puntaje Mayo 11-12).

No se permitieron inmunomoduladores o terapias biológicas concomitantes.

El objetivo primario fue la remisión clínica en la Semana 10, definida mediante un puntaje Mayo de 3 componentes sin la evaluación global del médico: subpuntaje de sangrado rectal = 0, subpuntaje de frecuencia de las deposiciones = 0 o 1 (y una disminución de ≥ 1 punto desde el subpuntaje basal de frecuencia de las deposiciones) y subpuntaje de endoscopia = 0 o 1 (un subpuntaje de endoscopia de 0 definido como enfermedad normal o inactiva, y un subpuntaje de endoscopia de 1 definido como presencia de eritema, disminución del patrón vascular y ausencia de friabilidad).

Los objetivos secundarios fueron la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la mejoría endoscópica-histológica de la mucosa. La respuesta clínica (reducción desde la condición basal en el puntaje Mayo de 3 componentes de ≥ 2 puntos y $\geq 35\%$, y una reducción desde el valor basal en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥ 1 punto o un subpuntaje de sangrado rectal absoluto de 0 o 1), mejoría endoscópica (subpuntaje de endoscopia Mayo de 0 o 1) y mejoría endoscópica-histológica de la mucosa [mejoría endoscópica y mejoría histológica del tejido colónico combinados (sin neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, sin destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación, es decir, Geboes < 2.0)].

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) logró la remisión clínica, la respuesta clínica, la mejoría endoscópica y la mejoría endoscópica-histológica de la mucosa en comparación con los pacientes tratados con placebo en la Semana 10 (véase la Tabla 9).

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron con los criterios de valoración de eficacia en el Período de Inducción en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU

Objetivo primario	ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg una vez por día ^a (N=429)		Placebo (N=216)		Diferencia de tratamiento ^b (IC del 95%)
	n	%	n	%	
Remisión clínica^c	79	18%	13	6%	12% (8%, 17%)^g
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Respuesta clínica^d	205	48%	56	26%	22% (14%, 29%)^g
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Mejoría endoscópica^e	117	27%	25	12%	16% (10%, 22%)^g
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Mejoría endoscópica-histológica de la mucosa^f	54	13%	8	4%	9% (5%, 13%)^h
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	7/130	5%	2/65	3%	

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

^a ZEPOSIA (Ozanimod) se inició con una titulación de 7 días.

^b Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a anti-TNF y uso de corticosteroides en condición basal).

^c La remisión clínica se define como: subpuntaje de sangrado rectal = 0, subpuntaje de frecuencia de las deposiciones = 0 o 1 (y una disminución desde el valor basal en el subpuntaje de frecuencia de las deposiciones de ≥ 1 punto), y subpuntaje de endoscopia = 0 o 1 sin friabilidad.

^d La respuesta clínica se define como una reducción desde el valor basal en el puntaje Mayo de 3 componentes de ≥ 2 puntos y $\geq 35\%$, y una reducción desde el valor basal en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥ 1 punto o un subpuntaje de sangrado rectal absoluto de 0 o 1.

^e La mejora endoscópica se define como un subpuntaje de endoscopia Mayo de 0 o 1 sin friabilidad.

^f La mejora endoscópica-histológica de la mucosa se define como un subpuntaje endoscópico Mayo de 0 o 1 sin friabilidad y una mejora histológica del tejido colónico (definida como ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, sin destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación, es decir, Geboes < 2.0).

^g $p < 0.0001$.

^h $p < 0.001$.

La relación de la mejoría endoscópica-histológica de la mucosa, según se define en el Estudio 1 de CU, en la Semana 10 con la progresión de la enfermedad y los resultados a largo plazo no se evaluó durante el Estudio 1 de CU.

Subpuntaje de sangrado rectal y subpuntaje de frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en los subpuntajes de sangrado rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la Semana 2 (es decir, 1 semana después de completar la titulación de dosis requerida de 7 días) en pacientes tratados con ZEPOSIA (Ozanimod).

Estudio 2 de CU

En el Estudio 2 de CU, un total de 457 pacientes que recibieron ZEPOSIA (Ozanimod) en el Estudio 1 de CU o en un brazo de etiqueta abierta y lograron una respuesta clínica en la Semana 10 fueron realeatorizados en una proporción 1:1 y tratados con ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg (n=230) o placebo (n=227) durante 42 semanas (Estudio 2 de CU), por un total de 52 semanas de tratamiento.

Se permitió que los pacientes recibieran dosis estables de aminosalicilatos orales. Se requirió una disminución gradual de los corticosteroides al ingresar en este estudio para los pacientes que estaban recibiendo corticosteroides durante el período de inducción. No se permitieron inmunomoduladores orales ni terapias biológicas concomitantes. Al ingresar en el estudio, el 35% de los pacientes estaban en remisión clínica; el 29% de los pacientes recibían corticosteroides; y el 31% de los pacientes tenían una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los bloqueantes del TNF.

El objetivo primario fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la Semana 52. Los objetivos secundarios en la Semana 52 fueron la proporción de pacientes con respuesta clínica, mejoría endoscópica, mejoría endoscópica-histológica de la mucosa, remisión clínica sin corticosteroides, y mantenimiento de la remisión clínica en la Semana 52 entre los pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU.

Los resultados de los criterios de valoración de eficacia en el período de mantenimiento se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron con los objetivos de eficacia en el Período de Mantenimiento en la Semana 52 en el Estudio 2 de CU

Criterio de valoración	ZEPOSIA (Ozanimod) 0.92 mg una vez por día ^a (N=230)		Placebo (N=227)		Diferencia de tratamiento ^b (IC del 95%)
	n	%	n	%	
Remisión clínica^c	85	37%	42	19%	19% (11%, 26%)ⁱ
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Respuesta clínica^d	138	60%	93	41%	19% (10%, 28%)ⁱ
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Mejoría endoscópica^e	105	46%	60	26%	19% (11%, 28%)^j
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Mantenimiento de la remisión clínica en la Semana 52 en el subconjunto de pacientes en remisión en la Semana 10^f	41/79	52%	22/75	29%	24% (9%, 39%)^k

Sin exposición previa a bloqueante de TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Remisión clínica sin corticosteroides^g	73	32%	38	17%	18% (8%, 23%)^j
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Mejoría endoscópica-histológica de la mucosa^h	68	30%	32	14%	16% (85, 23%)^j
Sin exposición previa a bloqueante de TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Exposición previa a bloqueante de TNF	17/76	22%	4/69	6%	

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

^a ZEPOSIA (Ozanimod) se inició con una titulación de 7 días.

^b Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de remisión clínica y uso concomitante de corticosteroides en la Semana 10).

^c La remisión clínica se define como: subpuntaje de sangrado rectal = 0, subpuntaje de frecuencia de las deposiciones = 0 o 1 (y una disminución desde el valor basal en el subpuntaje de frecuencia de las deposiciones de ≥ 1 punto), y subpuntaje de endoscopia = 0 o 1 sin friabilidad.

^d La respuesta clínica se define como una reducción desde el valor basal en el puntaje Mayo de 3 componentes de ≥ 2 puntos y $\geq 35\%$, y una reducción desde el valor basal en el subpuntaje de sangrado rectal de ≥ 1 punto o un subpuntaje de sangrado rectal absoluto de 0 o 1.

^e La mejoría endoscópica se define como un subpuntaje de endoscopia Mayo de 0 o 1 sin friabilidad.

^f El mantenimiento de la remisión se define como la remisión clínica en la Semana 52 en el subconjunto de pacientes con remisión clínica en la Semana 10.

^g La remisión sin corticosteroides se define como la remisión clínica en la Semana 52 sin el uso de corticosteroides durante ≥ 12 semanas.

^h La mejoría endoscópica-histológica de la mucosa se define como un subpuntaje endoscópico Mayo de 0 o 1 sin friabilidad y una mejoría histológica del tejido colónico (definida como ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia y sin aumento de eosinófilos, sin destrucción de criptas, y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación, es decir, Geboes < 2.0).

ⁱ $p < 0.0001$.

^j $p < 0.001$.

^k $p=0.0025$.

La relación de la mejoría endoscópica-histológica de la mucosa, según se define en el Estudio 2 de CU, en la Semana 52 con la progresión de la enfermedad y los resultados a largo plazo no se evaluaron durante el Estudio 2 de CU.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información para Pacientes aprobada.

Riesgo de infecciones

Informe a los pacientes que pueden tener más probabilidades de contraer infecciones, algunas de las cuales pueden ser potencialmente mortales, cuando toman ZEPOSIA (Ozanimod) y durante 3 meses después de suspenderlo, y que deben comunicarse con su médico si presentan síntomas de infección. Informe a los pacientes que el uso previo o concomitante de medicamentos que inhiben el sistema inmunológico puede aumentar el riesgo de infección. Informe a los pacientes que deben evitarse algunas vacunas que contienen virus vivos (vacunas de virus vivos atenuados) durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod). Informe a los pacientes que si se planea aplicar vacunas, estas se deben administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA (Ozanimod). Informe a los pacientes que se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos *atenuados* durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y durante 3 meses luego del mismo.

Efectos cardíacos

Advierta a los pacientes que el inicio del tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Informe a los pacientes que para reducir este efecto es necesario ajustar la dosis. Informe a los pacientes que también es necesario ajustar la dosis si se omite una dosis durante 1 día o más durante los primeros 14 días de tratamiento.

Daño hepático

Informe a los pacientes que ZEPOSIA (Ozanimod) puede aumentar las enzimas hepáticas. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico si tienen náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, o ictericia y/u orina oscura.

Embarazo y riesgo fetal

Informe a los pacientes que, según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar daño fetal. Consulte a las mujeres en edad fértil si están embarazadas, podrían estarlo o si están tratando de quedar embarazadas. Informe a las mujeres en edad fértil sobre la necesidad de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ZEPOSIA (Ozanimod) y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod). Aconseje a las pacientes que informen inmediatamente a su médico si están embarazadas o planean quedar embarazadas.

Efectos respiratorios

Informe a los pacientes que deben comunicarse con su médico si experimentan una nueva aparición o un empeoramiento de la disnea.

Edema macular

Informe a los pacientes que ZEPOSIA (Ozanimod) puede causar edema macular y que deben comunicarse con su médico si experimentan algún cambio en su visión. Informe al paciente con diabetes mellitus o antecedentes de uveítis que su riesgo de edema macular puede aumentar.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Aconseje a los pacientes que informen de inmediato a su médico si presentan cualquier síntoma que implique la aparición repentina de dolor de cabeza intenso, alteración del estado mental, alteraciones visuales o convulsiones. Informe a los pacientes que el retraso en el tratamiento podría tener consecuencias neurológicas permanentes.

Aumento grave de la discapacidad por esclerosis múltiple después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)

Informe a los pacientes con esclerosis múltiple que se ha reportado un aumento grave de la discapacidad después de la interrupción de un modulador del receptor de S1P como ZEPOSIA (Ozanimod). Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico si desarrollan un empeoramiento de los síntomas de EM después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod).

Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA (Ozanimod)

Informe a los pacientes que ZEPOSIA (Ozanimod) continúa teniendo efectos, tales como disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica, hasta 3 meses después de la última dosis.

SOBREDOSIS

**Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

ALMACENAMIENTO

No almacenar por encima de 25 °C.

ASPECTO DEL PRODUCTO

- La capsula dura de Zeposia (Ozanimod) 0,23 mg 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 capsula dura de Zeposia (Ozanimod) 0,46 mg 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 capsula dura de Zeposia (Ozanimod) 0,92 mg 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.

PRESENTACIONES

Envase de inicio del tratamiento: Zeposia (Ozanimod) 0.23 mg y 0.46 mg

Envase conteniendo: (4) cápsulas de 0.23 mg y (3) cápsulas de 0.46 mg.

Contenido total 7 cápsulas duras.

Envase de mantenimiento: Zeposia (Ozanimod) 0.92 mg

Envase conteniendo 4 Blisters de 7 cápsulas cada uno.

Contenido total 28 cápsulas duras de 0,92 mg.

Zeposia (Ozanimod) no contiene lactosa dentro de sus excipientes

Medicamento libre de gluten

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:
Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb.
Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com
Línea Telefónica Gratuita: 0800-666-1179

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.478

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° 6844-2022

Fecha de la última revisión: 26-Agosto-2022

CONSULTE A SU MÉDICO