

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2020 steht mit Ozanimod (Zeposia®) ein Medikament in Kapselform aus der Substanzklasse der Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren zur Verfügung, das in Deutschland zur Behandlung der aktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) bei Erwachsenen zugelassen ist. Zeposia® wurde in zwei großen klinischen Studien (SUNBEAM, RADIANCE) an MS-Patienten im Vergleich zu Interferon-beta-1a (Avonex®) getestet und war bezüglich der Verhinderung von Schubaktivität wirksamer als Avonex®.

Daher erfolgte die Zulassung in der Europäischen Union zur Behandlung der aktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). Dabei muss die Krankheitsaktivität entweder durch klinisch manifeste Schübe (klinische Untersuchung) oder Krankheitsaktivität im Kernspintomograph (bildgebende Untersuchung) nachgewiesen sein.

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der zugelassenen Dosis von 0,92 mg/Tag (Hartkapsel) gab es unter Zeposia® eine relative Reduktion der durchschnittlichen jährlichen Schubrate um 40–50% gegenüber Avonex®. Die Studiendauer war zu kurz, um relevante Aussagen über eine mögliche Reduktion der Behinderungsprogression machen zu können.

Ozanimod ist eine Substanz, die bewirkt, dass bestimmte weiße Blutkörperchen, auch diejenigen, die mutmaßlich die MS verursachen, in Lymphknoten zurückgehalten werden. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Infekt-Anfälligkeit auftreten kann. In den Studien zeigte sich jedoch, dass dies kein alltagsrelevantes Problem darstellt. Allerdings waren in den Studien Patienten mit chronischen Infektionen ausgeschlossen. Daher ist es wichtig, dass Sie Ihren behandelnden Arzt über chronische Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitige Erkrankungen, die auf eine Abwehrschwäche Ihres Immunsystems hindeuten, informieren. Auch ist es bei Einnahme von Zeposia® aus diesem Grund streng verboten, zusätzliche Medikamente einzunehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z.B. Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Teriflunomid).

Nebenwirkungen:

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Therapie mit Zeposia® auftreten können, betreffen eine Verlangsamung der Pulsfrequenz zu Therapiebeginn. Um diese Nebenwirkung zu reduzieren, erfolgt eine Eindosierungsphase von Zeposia® über eine Woche, d.h. in den ersten 4 Tagen wird nur jeweils 1/4 der normalen Dosis,

an den Tagen 5 bis 7 die Hälfte der normalen Dosis und ab Tag 8, die volle Tagesdosis von 0,92 mg eingenommen. Beachtenswert ist unter Zeposia® auch eine mögliche Erhöhung der Leberwerte.

Bei leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist aufgrund des Risikos einer Überdosierung eine Dosisreduktion notwendig: Das 7-tägige Dosissteigerungsschema ist zu absolvieren; anschließend werden 0,92 mg jeden zweiten Tag eingenommen.

Falls Sie an einer chronischen Lungenerkrankung leiden (COPD), sollten regelmäßige Untersuchungen der Lungenfunktion erfolgen, da Zeposia® im Einzelfall zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann. Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese möglichen Nebenwirkungen von Zeposia® im Auge zu behalten.

Auf einige spezifische Nebenwirkungen von Zeposia® möchten wir gesondert hinweisen:

▶ In den Studien mit einem Medikament der gleichen Substanzklasse (Fingolimod [Gilenya®]) traten Fälle schwerer und letztlich tödlich verlaufender Infektionen mit Herpes-Viren auf. Eine solche Infektion ist wahrscheinlich nur gefährlich, wenn es unter der Behandlung mit einem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator tatsächlich zu einer Erstinfektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) kommt, d.h., wenn Sie weder gegen Windpocken geimpft wurden noch als Kind Windpocken hatten. Es wird deshalb empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Zeposia® einen Bluttest durchzuführen, um herauszufinden, ob Sie mit dem VZV schon Kontakt hatten (Blutabnahme). Sollten keine Antikörper gegen das VZV nachweisbar sein, wird dringend empfohlen, eine Impfung gegen das VZV durchzuführen und erst vier Wochen nach erfolgter Impfung mit Zeposia® zu beginnen.

▶ Unter Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren werden selten sogenannte opportunistische Infektionen des Gehirns beobachtet. Hierzu zählen Pilzinfektionen (z.B. mit Kryptokokken) und Virusinfektionen (z.B. mit dem JC-Virus, welches eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursacht). Daher sollten Sie bei Symptomen, die auf eine Infektion des Gehirns deuten (z.B. Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen, Bewusstseinsstrübung, epileptische Anfälle und eventuell Fieber und Kopfschmerzen) sofort Ihren Neurologen konsultieren, der dann eine entsprechende Abklärung einleiten wird.

- ▶ Zeposia® sollte bei Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit verzögerter Erregungsleitung im Herzen oder niedrigem Pulsschlag zu. Sollten Sie mit herzwirksamen Medikamenten behandelt werden, muss sichergestellt sein, dass diese Medikamente die Erregungsleitung am Herzen nicht beeinflussen.
- ▶ Ähnlich wie bei Fingolimod wurde unter Zeposia® in seltenen Fällen ein Makulaödem, d.h. einer Schwellung der Netzhaut am Auge, beobachtet. Insbesondere Patienten, die an Diabetes mellitus leiden oder in der Vorgeschichte an einer Aderhautentzündung des Auges (Uveitis) oder einer anderen Retinakerkrankung erkrankt waren, sollten sich einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird. Auch sollten in diesem Fall unter Zeposia® regelmäßige (jährliche) augenärztliche Kontrolluntersuchungen erfolgen.
- ▶ Unter Behandlung mit Zeposia® können Hauttumoren auftreten. Allerdings traten diese in den Studien in den Zeposia®-Gruppen nicht häufiger auf als in der Avonex®-Kontroll-Gruppe. Sollten Sie entsprechende Hautveränderungen bemerken, sollten Sie das Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt mitteilen. In diesem Fall ist dann eine zusätzliche Untersuchung durch einen Hautarzt angezeigt.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Zeposia® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Daher ist während der Einnahme von Zeposia® und bis drei Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen. Vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen.

Sicherheitsabstände:

Zeposia® darf nur nach längerem Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt nach Absetzen von Teriflunomid (Aubagio®) mindestens vier Wochen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist nach Absetzen von Teriflunomid eine Auswaschung vor Umstellung notwendig. Nur in seltenen Fällen wird eine Umstellung von einem S1P Rezeptor-Modulator auf einen anderen erfolgen. Hier sollte eine Auswaschphase von vier bis sechs Wochen eingehalten werden, bevor der neue S1P Rezeptor-Modulator eindosiert wird. Nach Absetzen von Natalizumab (Tysabri®) und dem Natalizumab-Biosimilar (Tyruko®) muss eine Wartezeit von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden, bevor mit Zeposia® begonnen werden kann. Außerdem ist vor Beginn der Behandlung unbedingt eine MRT des Schädels durchzuführen, um eine durch Natalizumab verursachte und klinisch noch inapparente PML soweit möglich auszuschließen. Nach Absetzen von Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Ciclosporin A oder Cyclophosphamid sollte die Wartezeit mindestens drei Monate betragen, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Ocrelizumab (Ocrvus®),

Ofatumumab (Kesimpta®), Rituximab und Ublituximab (Briumvi®) mindestens sechs Monate. Der Beginn einer Behandlung mit Zeposia® nach einer vorgehenden Therapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®) wird nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten. Durch entsprechende Bluttests muss dokumentiert werden, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wiederhergestellt ist, bevor Sie mit Zeposia® beginnen können. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern im Vorfeld eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko erfolgt war, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologen erfolgen.

Therapiekontrolle:

Vor der Ersteinnahme einer Zeposia®-Kapsel muss ein aktuelles EKG vorliegen (nicht älter als 1 Woche). Die Eindosierung von Zeposia® kann zu Hause vorgenommen werden. In bestimmten Ausnahmefällen muss die Gabe der ersten Kapsel aber unter einer mindestens 6-stündigen ärztlichen Überwachung erfolgen: Das betrifft Sie, falls Sie eine Ruheherzfrequenz von weniger als 55/min haben, an Herzrhythmusstörungen wie einem AV-Block 2. Grades (Mobitz Typ I) leiden oder in der Vorgeschichte einen Herzinfarkt hatten oder an einer Herzinsuffizienz (Herzschwäche) leiden. Nach der 6-stündigen Beobachtungsphase nach Einnahme der ersten Kapsel Zeposia® ist erneut ein 12-Kanal-EKG anzufertigen.

Sollten Sie die Einnahme von Zeposia® für einen oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen, für mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche oder für mehr als zwei Wochen bei eindosiertem Therapieregime unterbrechen, müssen Sie erneut eine Eindosierung von Zeposia® nach dem vorgegebenen Stufenschema durchführen. Diese erfolgt inklusive einer erneuten mindestens 6-stündigen ärztlichen Überwachung bei der ersten Kapsel, wenn Sie in die oben genannte Indikationsgruppe fallen.

Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt (Neurologen) gesehen werden. Es sollten außerdem Kontrollen des Blutbilds und der Leberwerte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Auch empfehlen wir, dass Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich ein MRT des Gehirns anfertigen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall ein aktuelles MRT und gegebenenfalls eine Liquorpunktion erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten, um Ursachen wie z. B. eine Hirninfektion so früh wie möglich zu erkennen.

Absetzen von Zeposia®:

Ist das Absetzen von Zeposia® geplant, weil z.B. Nebenwirkungen aufgetreten sind oder weil die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose nicht ausreichend kontrolliert wird, ist zu beachten, dass nach Absetzen der Substanz eine verstärkte Krankheitsaktivität auftreten kann (rebound). Derartige Phänomene wurden in etwa 10% der Patienten beobachtet, die einen anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator (Fingolimod [Gilenya®]) eingenommen hatten und dann absetzten. Es ist zu erwarten, dass ähnliche Phänomene auch nach Absetzen von Zeposia® auftreten können (Substanzklasseneffekt). Es sollte daher schon vor dem Absetzen eine Strategie für eine Anschlussbehandlung festgelegt werden.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologin/Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z.B. epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, halbseitige Sehstörungen, Sprachstörungen) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Zeposia®-Therapie nicht angewendet werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- /Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Ozanimod (Zeposia®)

- Ich habe die Packungsbeilage von Zeposia® und die Angaben auf dem Patientenpass (falls vorhanden) gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin/meinem behandelnden Arzt erhalten habe.
- Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden beantwortet von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

- Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Zeposia® ausdrücklich zu.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | |
|--|--|
| <p>1. Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>2. Hatten Sie jemals eine Aderhautentzündung am Auge (Uveitis)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>3. Leiden Sie an einer Herzkrankheit, insbesondere an einer Herzrhythmusstörung (veränderter Herzschlag)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>4. Nehmen Sie Medikamente wegen einer Herzerkrankung ein? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>5. Leiden Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (COPD, Lungenfibrose)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>6. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (Leberzirrhose)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>7. Hatten Sie in der Vergangenheit eine Windpockeninfektion oder wurden Sie gegen Windpocken geimpft? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> | <p>8. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapie)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>9. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>10. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>11. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> <p>12. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein
Hinweis: Während der gesamten Behandlung und 3 Monate darüber hinaus besteht die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung.</p> <hr/> <p>13. Sind in Ihrer Familie Fälle eines hämophagocytischen Syndroms aufgetreten? <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein</p> <hr/> |
|--|--|

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: