



Foglio informativo e consenso all'uso terapeutico di ozanimod (Zeposia) nella Sclerosi Multipla Recidivante Remittente.

Questa scheda informativa non sostituisce il colloquio con il neurologo che la segue, ma vuole essere uno strumento aggiuntivo per avere informazioni sul farmaco che le è stato proposto, per poterne parlare con il suo medico di base e con chi riterrà opportuno, per poter porre tutte le domande che riterrà necessarie. In questo modo potrà decidere consapevolmente e nei tempi che riterrà opportuni se accettare la terapia e concordare con il neurologo il suo piano terapeutico.

Cosa è la Sclerosi Multipla?

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale). Nella SM, il sistema immunitario, tramite delle cellule che si chiamano linfociti, reagisce erroneamente contro la guaina protettiva (mielina) delle fibre nervose, causando infiammazione. Quando l'infiammazione provoca i sintomi, si parla di un "attacco" o di una "ricaduta". Nella SM recidivante-remittente (SM-RR), i pazienti manifestano recidive seguite da periodi di miglioramento. Il danno al sistema nervoso causato dall'infiammazione può essere reversibile, ma con la progressione di malattia il danno può accumularsi e diventare permanente.

Prognosi. La sclerosi multipla è una patologia cronica il cui decorso è estremamente eterogeneo. La malattia può determinare un progressivo accumulo di disabilità con conseguente riduzione delle qualità di vita del paziente e della sua aspettativa di vita. Tale decorso è difficile da definire al momento dell'esordio della malattia, seppure alcuni fattori possano essere considerati predittivi dell'andamento della stessa (età di esordio, sesso, caratteristiche della sintomatologia dei primi episodi clinici, localizzazione delle lesioni e caratteristiche di risonanza magnetica, disabilità



residua, andamento della patologia nei primi anni). Ad oggi appare evidente come un'elevata attività di malattia in termini di episodi clinici e di accumulo di lesioni all'esame di risonanza magnetica si associ ad un maggior rischio di progressione della patologia con conseguente accumulo di disabilità. La disabilità neurologica viene misurata secondo una scala di disabilità definita Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Cosa è ozanimod (Zeposia)?

Ozanimod è un farmaco orale utilizzato per il trattamento della SM-RR negli adulti. Il farmaco regola il numero e la funzione dei linfociti, al fine di limitare gli attacchi da parte del sistema immune al sistema nervoso centrale e quindi cercare di prevenire la disabilità.

Ozanimod agisce sui linfociti (cellule che giocano un ruolo importante nel processo d'infiammazione associato alla SM) facendo in modo che una parte di queste cellule rimanga confinata nei linfonodi e in altre zone del corpo e non raggiunga il sistema nervoso centrale. Ozanimod è un farmaco con potenziali effetti immunosoppressivi e potrebbe, pertanto, essere causa di una risposta immunitaria meno efficace nei confronti delle infezioni.

Indicazioni di ozanimod (Zeposia)

Ozanimod è un farmaco di seconda linea: è indicato in monoterapia come farmaco modificante il decorso di malattia nella Sclerosi Multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti adulti.

Viene prescritto secondo indicazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) in tre situazioni:

1. Criterio 1: Pazienti con SMRR o SMR con un'elevata attività di malattia nonostante il trattamento con almeno una terapia *disease modifying*.

Questi pazienti possono essere definiti come coloro che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico complete ed adeguato (normalmente almeno un anno di trattamento) con almeno una terapia *disease modifying*. I pazienti devono avere avuto almeno 1 recidiva nell'anno precedente mentre erano in terapia, e presentare almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno 1



lesione captante gadolinio o una lesione T2 nuova o inequivocabilmente aumentata di volume rispetto ad un altro recente esame RM. Un paziente *non responder* può anche essere definita come un paziente che presenta, rispetto all'anno precedente, un tasso di recidive invariato o aumentato o che presenta recidive gravi.

Oppure

2. Criterio 2: Pazienti con SMRR o SMR grave ad evoluzione rapida, definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM recentemente effettuata

Oppure

3. Criterio di sicurezza/tollerabilità: paziente in terapia con altro farmaco di II linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità

Perché le proponiamo questo trattamento per curare la sua Sclerosi Multipla?

Le proponiamo il trattamento con ozanimod perché Lei rientra nei criteri di prescrizione del farmaco previsti da AIFA (ovvero in quelle categorie di pazienti in cui è prevedibile un miglior rapporto rischi/benefici del farmaco stesso).

Ozanimod “non guarisce” dalla SM ma riduce il numero di recidive e può rallentare e/o arrestare la progressione della SM. Gli studi clinici hanno mostrato, infatti, che i pazienti trattati con ozanimod mostravano un numero nettamente inferiore di ricadute cliniche e una minore probabilità di progressione della disabilità rispetto ai pazienti trattati con placebo o interferone beta somministrato una volta la settimana.



Ci sono delle controindicazioni e/o precauzioni all'uso di ozanimod?

La terapia con ozanimod è controindicata nei seguenti casi:

- sindrome da immunodeficienza
- pazienti con aumentato rischio d'infezioni opportunistiche, fra cui pazienti immunocompromessi (inclusi quelli in trattamento con terapie immunosoppressive e quelli immunocompromessi per terapie in precedenza assunte)
- gravi infezioni attive, infezioni croniche attive (Epatite e Tubercolosi)
- tumori maligni in fase attiva
- grave compromissione epatica
- blocco atrio-ventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di grado superiore, sindrome del nodo del seno o con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica o sincope ricorrente, o significativo prolungamento del tratto QT (QTc >470 ms nelle donne o >450 ms negli uomini)
- cardiopatia ischemica (compresa angina pectoris), malattia cerebrovascolare, storia di infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, storia di arresto cardiaco, ipertensione non controllata o severa apnea notturna
- trattamento concomitante con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo), beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamile, diltiazem o ivabradina), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina)
- durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci
- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti

Le vaccinazioni possono essere meno efficaci durante il trattamento con ozanimod e fino a 2 mesi dopo la sua interruzione. Se prevede di eseguire qualsiasi vaccinazione mentre è in trattamento con ozanimod, consulti il medico referente. La vaccinazione con i vaccini "vivi o vivi attenuati" è sconsigliata mentre si è in trattamento e per i 3 mesi dopo l'ultima dose.



Quali sono i potenziali rischi del trattamento?

Come tutti i medicinali, ozanimod può causare effetti indesiderati.

Le più rilevanti reazioni avverse riportate in corso di trattamento interessano il sistema cardiovascolare, la macula (parte del sistema visivo), il fegato e i polmoni.

E' importante pertanto che Lei informi immediatamente il medico nel caso in cui avverta qualsiasi sintomo insolito come riduzione o modifiche della vista, difficoltà a respirare, qualsiasi infezione o alterazioni cutanee.

Di seguito vengono riassunti gli effetti collaterali di Zeposia raggruppati in base alla loro frequenza.

Effetti collaterali molto comuni (interessano più di 1 paziente su 10):

- Infezione da virus dell'influenza con stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari e muscolari, febbre
- Mal di testa
- Diarrea
- Mal di schiena
- Sinusite (sensazione di pressione sulle guance e sulla fronte)
- Tosse
- Aumento dei risultati degli esami di funzionalità del fegato (ALT, GGT, AST)

Effetti collaterali comuni (interessano da 1 a 10 pazienti su 100):

- Bronchite con sintomi quali tosse con muco, dolore al petto, febbre
- Gastroenterite con sintomi quali vomito, nausea, diarrea, febbre
- Infezioni da virus dell'herpes ("fuoco di Sant'Antonio o herpes zoster) con sintomi come febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione e successivamente intorpidimento, prurito, macchie rosse sul viso o sul tronco
- Diminuzione della frequenza cardiaca (bradicardia)



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*

Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)

Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492

e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it – salvatore.monaco@aovr.veneto.it

- Infezione da funghi che colpisce la pelle, i capelli o le unghie (tinea versicolor)
- Capogiro
- Formicolio o intorpidimento
- Mal di testa severo, spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce (segni di emicrania)
- Debolezza
- Eruzione cutanea con prurito, rossore e sensazione di bruciore (eczema)
- Perdita di capelli
- Aumento dei trigliceridi nel sangue
- Perdita di peso
- Mancanza di respiro
- Anormalità nei test di funzionalità epatica
- Diminuzione del livello dei linfociti nel sangue (linfopenia)
- Diminuzione dei livelli di globuli bianchi nel sangue (leucopenia)
- Depressione
- Dolore agli occhi
- Offuscamento della vista
- Ipertensione (aumento della pressione arteriosa)

Effetti collaterali non comuni (interessano tra 1 e 10 pazienti su 1000)

- Polmonite con febbre, tosse e difficoltà a respirare
- Edema maculare (ispessimento della parte centrale della retina) con sintomi quali ombre o macchie cieche al centro della visione, offuscamento della vista, problemi nel vedere i colori o i dettagli
- Diminuzione del numero dei neutrofili nel sangue (globuli bianchi con funzioni di difesa contro infezioni fungine e batteriche) nel sangue



Eventi avversi seri

- Dopo la prima somministrazione di ozanimod (solitamente nelle prime 4 o 5 ore dopo la prima dose) può verificarsi una diminuzione della frequenza cardiaca (numero di volte in cui il cuore batte ogni minuto). Tale riduzione è raramente associata a sintomi o a complicazioni con necessità di ospedalizzazione e tende a normalizzarsi con le dosi di farmaco successive.
- In corso di terapia con ozanimod sono stati segnalati casi molto rari di infezioni virali da herpes con esito fatale compresi casi di infezione da varicella zoster e isolati casi di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

La PML è un'infezione opportunistica causata dal virus JC (JCV), un agente virale comune che normalmente infetta molte persone (si stima che il 55-60% della popolazione adulta lo abbia contratto nel corso della vita), senza però indurre una malattia percettibile e rimanendo in fase di quiescenza per tutta la vita dell'individuo. Il farmaco ozanimod, agendo sul sistema immunitario e limitando l'ingresso di globuli bianchi nel cervello e nel midollo spinale, può favorire la riattivazione di questo virus. I sintomi dell'infezione attiva da JCV possono essere simili a quelli di una ricaduta di SM, ma possono anche verificarsi modificazioni dello stato di salute non percepibili direttamente dalla persona (cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione), ma solamente dai suoi familiari.

La diagnosi di PML può avvenire per disturbi neurologici di nuova insorgenza o anche in assenza di sintomi clinici, mediante modificazioni della RM encefalo (aspetto di grande importanza per la diagnosi precoce). Nello stato di dubbio diagnostico, ad oggi, si ritiene opportuno sospendere comunque la terapia con ozanimod e praticare una serie di esami aggiuntivi, tra cui la puntura lombare per la ricerca del DNA di JCV nel liquor. In caso di conferma della diagnosi di PML, l'interruzione definitiva della terapia con ozanimod è obbligatoria. L'evoluzione clinica della PML non è prevedibile: in alcuni casi può evolvere in maniera asintomatica o con minimi esiti neurologici, in altri casi può esitare con gravi



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*

Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)

Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492

e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it - salvatore.monaco@aovr.veneto.it

deficit neurologici fino al decesso. La ricostituzione immunitaria (ripristino della normale funzione immunitaria) è il trattamento più efficace per la PML e i dati a disposizione indicano che la diagnosi e l'intervento tempestivo nella fase d'insorgenza della PML possono migliorarne gli esiti.

- In corso di terapia con ozanimod sono stati inoltre segnalati casi di linfoma, carcinoma basocellulare (tumore a lento accrescimento della cute) ed altre infezioni opportunistiche, comprese infezioni del sistema nervoso centrale come la meningite criptococcica ed infezioni da micobatteri.

Utilizzo in donne in età fertile, in gravidanza o in allattamento

- Non vi sono prove che l'utilizzo di ozanimod sia associato ad una riduzione della fertilità
- Le donne fertili devono utilizzare un metodo anticoncezionale efficace per tutta la durata del trattamento con ozanimod e fino a due mesi dopo la sua interruzione. I rischi per il feto o il neonato causati dall'esposizione in utero a ozanimod non sono, infatti, noti.
- Se è in corso una gravidanza, se essa è sospetta o si è in procinto di pianificarla, è necessario parlare con il medico prima che sia somministrato ozanimod.
- E' controindicato l'allattamento al seno durante il trattamento con ozanimod.

Esistono alternative terapeutiche?

Poiché ozanimod è indicato in forme particolarmente attive di malattia, le alternative terapeutiche disponibili sono limitate ad altri farmaci di seconda linea: Natalizumab (nome commerciale: Tysabri), Alemtuzumab (nome commerciale: Lemtrada), Fingolimod (nome commerciale: Gilenya), Ocrelizumab (nome commerciale: Ocrevus), Cladribina (nome commerciale:



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*

Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)

Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492

e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it - salvatore.monaco@aovr.veneto.it

Mavenclad), Mitoxantrone (nome commerciale: Novantrone) e Ciclofosfamide (nome commerciale: Endoxan).

Rischi se rifiuto o ritardo la terapia.

In caso di rifiuto o ritardo nell'inizio della terapia Lei si esporrà a un maggior rischio di nuove ricadute cliniche e/o ad un maggior rischio di comparsa di nuove lesioni demielinizzanti evidenziabili alla risonanza magnetica. La letteratura scientifica è attualmente concorde nella dimostrazione che il mancato controllo della malattia (in termini di ricadute e nuove lesioni) è correlato a sua volta ad un maggior rischio di progressione della disabilità.

In cosa consiste il trattamento?

Modalità di somministrazione: il trattamento prevede l'assunzione di una capsula di ozanimod 0.92 mg una volta al giorno

E' prevista una fase di titolazione ovvero un aumento graduale del dosaggio nell'arco della prima settimana di trattamento: 1 capsula da 0.23 mg nei giorni 1-4, 1 capsula da 0.46 mg nei giorni 5-7. A partire dall'ottavo giorno è prevista la dose piena ovvero una capsula di ozanimod 0.92 mg una volta al giorno.

E' molto importante che Lei assuma il farmaco regolarmente non saltando nessuna capsula.

Nel caso dovesse saltare una o più dosi dovrà informare il medico.

Non deve ricominciare ad assumere il farmaco di sua iniziativa.

Lo stesso regime di aumento graduale della dose andrà ripetuto in caso interruzione del trattamento per:

- 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento
- più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento
- più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento

Esami da effettuare prima di iniziare la terapia.



Prima di iniziare il trattamento con ozanimod il neurologo le chiederà di effettuare degli esami del sangue e delle urine per escludere condizioni che possano controindicare l'uso del farmaco.

Prima di iniziare la terapia con ozanimod lei dovrà effettuare:

- il dosaggio degli anticorpi verso il virus Varicella Zoster (VZV).

Se Lei non possiede gli anticorpi anti varicella Zoster nel sangue dovrà procedere con la vaccinazione verso il VZV; in tal caso l'inizio del trattamento con Fingolimod sarà posticipato di un mese rispetto alla somministrazione della seconda dose del vaccino, previo controllo del titolo anticorpale verso il VZV per valutare l'avvenuta immunizzazione.

- visita oculistica
- visita cardiologica con ECG
- visita dermatologica
- esami ematochimici (markers epatite A, B, C, HIV, emocromo con formula leucocitaria, transaminasi e gamma GT, glicemia e funzionalità renale).

Si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento con Ozanimod, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione.

Monitoraggio

- Prima di iniziare il trattamento con ozanimod, un ECG e una valutazione cardiologica vengono richiesti a tutti i pazienti al fine di rilevare eventuali anomalie cardiache preesistenti; solo in caso di patologie cardiache preesistenti si raccomanda il monitoraggio della prima dose.
- Il trattamento con ozanimod potrebbe determinare una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca, pertanto è raccomandato un monitoraggio di 6 ore dopo la prima dose nei pazienti con frequenza cardiaca a riposo <55 bpm, blocco Atrio-Ventricolare di secondo grado (tipo I Mobitz) o anamnesi positiva per infarto miocardico, al fine di rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica.

Il monitoraggio prevede una misurazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa ogni ora durante le 6 ore di osservazione e un ECG prima e al termine di questo periodo.



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*

Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)

Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492

e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it – salvatore.monaco@aovr.veneto.it

E' richiesto un monitoraggio supplementare se a 6 ore dopo la prima dose la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm o in caso di anomalie cardiache non riscontrate prima dell'assunzione di ozanimod. In questi casi Le verrà chiesto di rimanere in osservazione fino alla risoluzione dei sintomi o delle alterazioni all'ECG.

Monitoraggio a lungo termine della terapia

Sarà opportuno effettuare un monitoraggio trimestrale (e tutte le volte aggiuntive che il medico responsabile lo riterrà necessario) degli esami del sangue (emocromo + funzionalità epatica): in particolare emocromo e esami della funzionalità epatica, incluso quello della bilirubina sierica, devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento e ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente, secondo le indicazioni del suo medico, fino a 2 mesi dopo l'interruzione della terapia.

Un effetto rilevante di ozanimod è la riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici fino al 40-45% dei valori basali. Si raccomanda, quindi, durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente e in caso d'insorgenza di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0,2 \times 10^9/l$, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino al ripristino dei valori di normalità.

Le sarà inoltre richiesto di eseguire periodicamente una visita oculistica e una visita dermatologica. Oltre alle visite programmate, lei potrebbe essere sottoposto a visite non programmate nel caso in cui il medico rilevi anomalie negli esami o nella visita.

Si raccomanda lo screening per neoplasie maligne, compreso il Pap test o altro test diagnostico per la ricerca di HPV, come da standard di cura.

Interazioni e condizioni particolari

Altri medicinali e ozanimod

Poiché la sicurezza dell'assunzione di ozanimod in combinazione con altri farmaci per trattare la SM non è stata studiata, non sarà consentito assumere altri farmaci per il trattamento della SM



UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI NEUROLOGIA B - *Direttore: Prof. Salvatore Monaco*

Centro Regionale Specializzato per la Sclerosi Multipla (D.G.R.V. n. 2707 del 29.12.2014)

Borgo Roma - P.le L. A. Scuro 10 - 37134 Verona - Tel. 045 812 4768 - 812 4285 - Fax 045 802 7492

e-mail: neurologia.b@aovr.veneto.it – salvatore.monaco@aovr.veneto.it

durante la terapia con ozanimod. Le uniche eccezioni sono costituite dai corticosteroidi utilizzati per il trattamento di eventuali recidive. Tuttavia, l'uso protratto e ripetuto di corticosteroidi in corso di terapia con ozanimod andrebbe evitato, potendo aumentare il rischio di infezioni.

Durante il trattamento non è consentito l'utilizzo di alcuni farmaci poiché Zeposia potrebbe interagire con essi. La preghiamo quindi di informare il suo neurologo di tutti i farmaci che assume o che ha intenzione di assumere o che riceverà durante il trattamento. Ciò include i farmaci su prescrizione, i farmaci da banco, le vitamine e gli estratti erboristici.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Zeposia nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zeposia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia talvolta, all'inizio del trattamento con Zeposia, possono verificarsi capogiri o sonnolenza