

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament MAYZENT® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament MAYZENT® (RMA version 05/2021).

**MAYZENT®** Comprimés pelliculés de 0,25 mg et 2 mg (siponimod)

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire**

## Guide de prescription (« checklist ») pour le médecin

Considérations avant, pendant et après le début  
du traitement avec MAYZENT®



**NE PAS** utiliser pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir RCP) (+ pas d'allaitement)

- avant le début du traitement : **résultat de test de grossesse négatif**
- + remettre la brochure sur les risques en cas de grossesse
- pendant le traitement et au moins 10 jours après l'arrêt du traitement : les femmes ne peuvent PAS débuter une grossesse + **contraception** efficace
- si une femme devient enceinte pendant l'utilisation : arrêter MAYZENT® + registre de grossesse

*Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire MAYZENT®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».*



# Guide de prescription (« checklist ») pour le médecin

## Considérations avant, pendant et après le début du traitement avec MAYZENT®

### Indications thérapeutiques

MAYZENT® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive (SEP-SP) active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

### Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité à la substance active ou à la cacahuètes, au soja ou à l'un des excipients mentionnés (voir rubrique 6.1 du RCP).
- ▶ Syndrome d'immunodéficience.
- ▶ Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive ou de méningite à cryptocoques.
- ▶ Cancers en évolution.
- ▶ Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- ▶ Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT) une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation) ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la classification New York Heart Association (NYHA) (voir rubrique 4.4 du RCP).
- ▶ Patients avec des antécédents de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du second degré de type Mobitz II, de BAV du troisième degré, de bloc sino-auriculaire ou de maladie du sinus, en l'absence de port de pacemaker (voir rubrique 4.4 du RCP).
- ▶ Patients homozygotes pour le génotype CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (métaboliseurs lents).
- ▶ Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP).

### MAYZENT® n'est pas recommandé :

- ▶ Chez les patients présentant les conditions ci-dessous. Le traitement par siponimod doit être envisagé chez ces patients uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de déterminer le suivi approprié. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.
  - Allongement de l'intervalle QTc > 500 ms.
  - Apnées du sommeil sévères non traitées.
  - Antécédents de bradycardie symptomatique.
  - Antécédents de syncopes à répétition.
  - Hypertension artérielle non contrôlée.
  - Médicaments concomitants anti-arythmiques de classe Ia (p.ex. quinidine, procainamide) ou de classe III, inhibiteurs calciques (tels que vérapamil, diltiazem) et autres médicaments (p.ex. ivabradine ou digoxine) connus pour diminuer la fréquence cardiaque.

## Avant le début du traitement

(voir aussi les contre-indications dans le RCP)

### **Incidences potentielles à long terme sur la sécurité des métaboliseurs lents pour le CYP2C9 :**

- Effectuer le génotypage du CYP2C9 avant l'initiation du traitement afin de déterminer la dose d'entretien du siponimod. Le test nécessite un échantillon d'ADN provenant d'un prélèvement sanguin ou salivaire (tampon buccal). Le test identifie deux allèles variants pour le CYP2C9: CYP2C9\*2 (rs1799853, c.430C>T) et CYP2C9\*3 (rs1057910, c.1075A>C). Les deux sont des polymorphismes mononucléotidiques. Ce génotypage peut être effectué à l'aide d'une méthode de séquençage Sanger ou de méthodes de dosage basées sur la PCR. Pour plus d'informations, demandez à votre laboratoire d'analyse local.
- Ne pas prescrire siponimod chez les patients homozygotes pour le CYP2C9\*3\*3.
- Ajuster la dose d'entretien à 1 mg chez les patients présentant les génotypes CYP2C9\*2\*3 ou \*1\*3.
- Les patients présentant d'autres génotypes du CYP2C9, la dose d'entretien est de 2 mg.

### **Infections, y compris réactivation du virus varicelle-zona, réactivation d'autres infections virales, LEMP et autres infections opportunistes rares :**

- Il existe un risque accru d'infections, y compris d'infections sévères, chez les patients traités par siponimod.
- Avant d'initier le traitement par siponimod, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés périodiquement pendant le traitement.
- Avant l'initiation du traitement par siponimod, réaliser une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) chez les patients sans antécédent de varicelle confirmé médicalement ou sans documentation d'une vaccination complète contre le VZV. Si le résultat est négatif, la vaccination est recommandée et l'initiation du traitement doit être différée d'un mois afin d'obtenir l'efficacité complète de la vaccination.
- Ne pas initier le traitement par siponimod chez les patients présentant une infection active sévère tant que l'infection n'est pas résolue.
- Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (dont les corticoïdes) doivent être co-administrés avec prudence en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.

### **Œdème maculaire :**

- Réaliser un bilan ophtalmique avant l'initiation du traitement et des évaluations de suivi pendant le traitement chez les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéïte ou des maladies rétinienues sous-jacentes/coexistantes.
- Ne pas initier un traitement par siponimod chez des patients présentant un oedème maculaire et ce, jusqu'à sa guérison.

### **Reprotoxicité :**

- Le siponimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Avertir les femmes des risques potentiels graves pour l'enfant à naître si le siponimod est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant le traitement.
- Avant l'instauration du traitement, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible chez les femmes en âge de procréer.
- Les femmes en âge de procréer doivent être sensibilisées avant l'initiation du traitement et

## Avant le début du traitement

(voir aussi les contre-indications dans le RCP)

régulièrement pendant le traitement aux risques graves du siponimod pour le fœtus, avec en support la carte-patiente spécifique à la grossesse.

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement par siponimod.
- Le siponimod doit être arrêté au moins 10 jours avant un projet de grossesse. Quand le siponimod est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée.
- Conseiller la patiente en cas de grossesse accidentelle.
- Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le siponimod doit être arrêté. Le médecin devra expliquer les risques d'effets nocifs potentiels pour l'enfant à naître associés au traitement, et des échographies devront être effectuées.
- Si une femme débute une grossesse pendant le traitement ou dans les 10 jours qui suivent l'arrêt du traitement par siponimod, signalez-le à Novartis en appelant le 0800 94 368 (Belgique), +32 475 31 97 92 (Luxembourg), que des événements indésirables soient observés ou non.
- Novartis a mis en place un programme de surveillance renforcée des grossesses (PRIM). Il s'agit d'un registre basé sur un système de suivi renforcé permettant de recueillir des informations sur la grossesse chez les patientes exposées au siponimod immédiatement avant ou pendant la grossesse, et sur le devenir des nourrissons 12 mois après l'accouchement.

### Autres points d'attention :

- Faire un bilan biologique hépatique avant l'initiation du traitement par siponimod. Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique pendant le traitement par siponimod, demander un contrôle des enzymes hépatiques. Arrêter le traitement si une atteinte hépatique significative est confirmée. Le siponimod est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Être vigilant vis-à-vis des cancers cutanés pendant le traitement par siponimod. Effectuer un examen cutané avant le début du traitement puis tous les 6 à 12 mois en tenant compte de l'évaluation clinique. Les patients doivent être adressés à un dermatologue si des lésions suspectes sont détectées. Mettre en garde les patients contre l'exposition au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou photochimiothérapie par UVA (PUVA). Le siponimod est contre-indiqué chez les patients atteints de cancers en évolution.
- Si un patient présente des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus ou une accélération de la détérioration neurologique, un examen physique et neurologique complet doit être rapidement programmé et une IRM doit être envisagée.
- Des précautions doivent être prises chez les patients âgés présentant des co-morbidités multiples, ou une maladie/handicap avancé (en raison des risques potentiellement augmentés comme par exemple infections, événements bradyarythmiques pendant l'initiation du traitement).
- En cas d'arrêt du siponimod, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée.
- Les médecins doivent remettre à leur patient un guide patient/aidant et une carte-patiente spécifique à la grossesse destinée aux femmes en âge de procréer.
- Se référer au résumé des caractéristiques du produit de MAYZENT®.

## Début du traitement

### **Bradyarythmie (y compris les défauts de conduction) au début du traitement :**

- Initier le traitement avec un conditionnement de titration d'une durée de 5 jours. Commencer le traitement par 0,25 mg le 1er jour, puis augmenter à la dose d'entretien de 2 mg ou 1 mg le 6ème jour sur la base du statut de métaboliseur du CYP2C9.



- En cas d'oubli de dose au cours des 6 premiers jours d'initiation du traitement, le traitement doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.
- Si le traitement d'entretien est interrompu à raison de 4 doses quotidiennes consécutives ou plus, le sponimod doit être réinitié avec un nouveau conditionnement de titration.
- Surveillance requise au début du traitement :

*Avant l'initiation du traitement :*

- Réaliser des mesures des signes vitaux et un ECG de référence avant la première dose de sponimod chez les patients présentant une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque <55 bpm), des antécédents de BAV du premier ou du deuxième degré [Mobitz types I], ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (patients de classe NYHA I et II).

*Pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose :*

- Maintenir sous observation les patients présentant une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque <55 bpm) ou des antécédents de BAV de premier ou deuxième degré [Mobitz type I] ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (patients de classe NYHA I et II) pendant une période de 6 heures après l'administration de la première dose de sponimod afin de surveiller la survenue éventuelle de signes et symptômes de bradycardie puis réaliser un ECG à la fin de la période d'observation de 6 heures.
- Si nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le sponimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline.

*Observation prolongée (>6 heures après la première dose) :*

- Si, à 6 heures, la fréquence cardiaque est à la valeur la plus basse observée depuis l'administration de la première dose, prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque.
- Étendre la surveillance de la fréquence cardiaque au moins jusqu'au lendemain en milieu hospitalier, et ce, jusqu'à résolution des troubles chez les patients nécessitant une intervention pharmacologique lors de la surveillance initiale / à la reprise du traitement. Répéter la surveillance initiale pour la première dose lors de l'administration de la deuxième dose de sponimod.
- Une prise en charge appropriée doit être mise en place et la surveillance doit être prolongée jusqu'à la résolution des symptômes / anomalies, si les événements suivants sont observés :
  - Un nouveau BAV de troisième degré apparaissant à tout moment,
  - Si au bout de 6 heures, l'ECG indique un nouveau BAV de deuxième degré ou plus, ou un intervalle QTc  $\geq 500$  ms.

Si un traitement pharmacologique est nécessaire, la surveillance doit être prolongée jusqu'au lendemain et une surveillance de 6 heures doit être effectuée après la deuxième dose.

## Au cours du traitement

### Œdème maculaire :

- Un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'initiation du traitement par siponimod est recommandé.
- Demander au patient de signaler l'apparition de troubles visuels à tout moment du traitement par siponimod.

### Infections, y compris réactivation du virus varicelle-zona, réactivation d'autres infections virales, LEMP et autres infections opportunistes rares :

- Il doit être expliqué aux patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par siponimod et jusqu'à 1 mois après son arrêt doit être signalé immédiatement à leur médecin.
- Surveiller attentivement les signes et symptômes d'infection survenant pendant le traitement par siponimod et après son arrêt :
  - Un cas de méningite à cryptocoques (MC) a été rapporté avec le siponimod. Les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une MC doivent faire l'objet d'une recherche diagnostique rapide. Si une MC est diagnostiquée, un traitement approprié doit être initié. Le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de MC.
  - Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec un autre modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Les médecins doivent surveiller l'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies à l'IRM pouvant évoquer une LEMP. Si une LEMP est suspectée, le traitement par siponimod doit être interrompu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de LEMP.

## Après le traitement

(arrêt ou interruption)

- En cas d'arrêt du siponimod, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée.
- Il doit être expliqué aux patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par siponimod et jusqu'à 1 mois après son arrêt doit être signalé immédiatement à leur médecin.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement par siponimod.
- Le siponimod doit être arrêté au moins 10 jours avant un projet de grossesse. Quand le siponimod est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée.
- Si une femme débute une grossesse pendant le traitement ou dans les 10 jours qui suivent l'arrêt du traitement par siponimod, signalez-le à Novartis en appelant le 0800 94 368 (Belgique), +32 475 31 97 92 (Luxembourg), que des événements indésirables soient observés ou non.
- Novartis a mis en place un programme de surveillance renforcée des grossesses (PRIM). Il s'agit d'un registre basé sur un système de suivi renforcé permettant de recueillir des informations sur la grossesse chez les patientes exposées au siponimod immédiatement avant ou pendant la grossesse, et sur le devenir des nourrissons 12 mois après l'accouchement.

## Notification d'effets secondaires

### En Belgique:

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de MAYZENT® à la division Vigilance de AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La fiche jaune papier peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Boîte postale 97 - 1000 Bruxelles Madou, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### Au Luxembourg:

Centre Regional de Pharmacovigilance de Nancy, Batiment de Biologie Moleculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hopitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr). Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 ou Direction de la Sante, Division de la Pharmacie et des Medicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm, E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Tél. : (+352) 247-85592. Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les événements indésirables doivent également être signalés à Novartis par fax au 02/246.17.00 ou par e-mail à l'adresse : [drug.safety\\_belgium@novartis.com](mailto:drug.safety_belgium@novartis.com) ou au numéro vert : 0800/94.368.

Pour les effets secondaires signalés, voir la rubrique RCP sous 4.8 Effets secondaires.

## Commander matériel RMA

**Le matériel RMA dans sa forme complète** (guide de prescription (« checklist »), guide patient/aidant, carte-patiente spécifique à la grossesse) **peut être trouvé sur la page Web de l'AFMPS** relative aux activités de minimisation des risques supplémentaires :

**[www.afmps.be](http://www.afmps.be) ⇒ Onglet en haut “Informations pour le professionnel” ⇒ Matériels RMA approuvés**

Le matériel RMA peut être commandé :

- Au numéro de téléphone 0800 94 368 (Belgique) ; +32 475 31 97 92 (Luxembourg)
- Par e-mail : [belgium.infogate@novartis.com](mailto:belgium.infogate@novartis.com)

