

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel MAYZENT®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van MAYZENT® te waarborgen (RMA versie 05/2021).

MAYZENT® 0,25 mg en 2 mg filmomhulde tabletten (siponimod)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

Checklist voor de arts

Overwegingen voor, tijdens en na aanvang van de behandeling met MAYZENT®



NIET gebruiken tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie SKP) (+ geen borstvoeding geven)

- vóór start van behandeling: **negatief zwangerschapstestresultaat**
+ zwangerschapsbrochure over risico's overhandigen
- tijdens de behandeling en ten minste 10 dagen na stoppen van de behandeling: vrouwen mogen NIET zwanger worden + effectieve **anticonceptie**
- als vrouw zwanger wordt tijdens gebruik: MAYZENT® stoppen
+ zwangerschapsregister

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer MAYZENT® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".



Checklist voor de arts

Overwegingen voor, tijdens en na aanvang van de behandeling met MAYZENT®

Therapeutische indicaties

MAYZENT® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte gedefinieerd door exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) of kenmerken van ontstekingsactiviteit aangetoond door beeldvormende technieken.

Contra indicaties

- ▶ Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda, soja of voor een van de vermelde hulpstoffen (zie SKP rubriek 6.1).
- ▶ Immunodeficiëntiesyndroom.
- ▶ Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leukencefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
- ▶ Actieve maligniteiten.
- ▶ Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
- ▶ Patiënten die in de voorgaande 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA)-klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie SKP rubriek 4.4).
- ▶ Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sicksinussyndroom, als ze geen pacemaker dragen (zie SKP rubriek 4.4).
- ▶ Patiënten die homozygoot zijn voor het CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- ▶ Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie SKP rubriek 4.4 en 4.6).

MAYZENT® wordt niet aanbevolen bij:

- ▶ Patiënten met onderstaande aandoeningen. Behandeling met siponimod dient voor deze patiënten alleen te worden overwogen, indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en moet een cardioloog worden geraadpleegd voor het bepalen van geschikte monitoring. Er wordt minimaal verlengde monitoring gedurende de nacht aanbevolen.
 - QTc-verlenging >500 msec
 - Ernstige onbehandelde slaapapneu
 - Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie
 - Voorgeschiedenis van terugkerende syncope
 - Ongecontroleerde hypertensie
 - Gelijktijdig gebruik met antiaritmica klasse Ia (zoals kinidine, procainamide) of klasse III, calciumkanaalblockers (zoals verapamil, diltiazem) en andere geneesmiddelen (zoals ivabradine of digoxine) waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen.

Vóór de start van de behandeling

(zie ook contra-indicaties in SKP)

Mogelijke gevolgen voor de veiligheid op lange termijn bij sterk vertraagde metaboliseerders van CYP2C9 :

- Laat vóór de start van de behandeling genotypering uitvoeren voor CYP2C9 om de onderhoudsdosis voor siponimod te kunnen bepalen. Voor de test is een DNA-monster nodig verkregen via bloed of speeksel (wangslimvlies). De test kent twee verschillende allelen voor CYP2C9: CYP2C9*2 (rs1799853, c.430C>T) en CYP2C9*3 (rs1057910, c.1075A>C). Beide zijn polymorfismen van een enkelvoudig nucleotide. Deze genotypering kan worden uitgevoerd met behulp van Sanger-sequencing of een assay op basis van PCR. Raadpleeg uw lokale laboratorium voor meer informatie.
- Schrijf siponimod niet voor aan patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3*3.
- Stel de onderhoudsdosis van 1 mg in bij patiënten met genotypen CYP2C9*2*3 of *1*3.
- Bij patiënten met een ander CYP2C9-genotype is de onderhoudsdosis 2 mg.

Infecties, zoals reactivering van varicella zoster, reactivering van andere virusinfecties, progressieve multifocale leukencefalopathie en andere zeldzame opportunistische infecties :

- Er is een verhoogd risico op infecties met inbegrip van ernstige infecties bij patiënten die worden behandeld met siponimod.
- Vóór de start van de behandeling moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen tijdens de behandeling.
- Test vóór de start van de behandeling met siponimod op antilichamen tegen varicellazostervirus (VZV) bij patiënten zonder een door een arts bevestigde voorgeschiedenis van varicella of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie tegen VZV. Bij een negatief testresultaat wordt vaccinatie aanbevolen en moet de behandeling met siponimod voor 1 maand worden uitgesteld om het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden.
- Start geen behandeling met siponimod bij patiënten met ernstige actieve infectie tot de infectie is verdwenen.
- Wees voorzichtig met het gelijktijdig toedienen van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen (waaronder corticosteroïden) vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem.

Macula-oedeem :

- Regel een oogheelkundige evaluatie voorafgaand aan de start van de therapie en vervolg evaluaties tijdens de behandeling voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of onderliggende/gelijktijdige netvliesaanandoening.
- Start geen siponimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem totdat de aanandoening verholpen is.

Reproductietoxiciteit :

- Siponimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Informeer vrouwen over potentiële ernstige risico's voor de foetus als siponimod wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik.
- Een negatief zwangerschapstestresultaat is vereist vóór de start van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Vóór de start van de behandeling

(zie ook contra-indicaties in SKP)

- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten vóór de start van de behandeling en regelmatig daarna worden geïnformeerd aan de hand van de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart over de ernstige risico's van siponimod voor de foetus.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 10 dagen na het stopzetten van de behandeling met siponimod.
 - Siponimod dient minstens 10 dagen voor het plannen van een zwangerschap worden gestopt. Wanneer siponimod wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit.
 - Adviseer de patiënt in geval van onbedoelde zwangerschap.
 - Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling moet siponimod worden gestaakt. Zwangere vrouwen dienen te worden voorgelicht over de potentieel ernstige risico's voor de foetus en er moeten echografische onderzoeken worden gedaan.
 - Mocht een zwangerschap optreden tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na beëindiging van de behandeling met siponimod, dan dient u dit te melden bij Novartis door 0800 94 368 te bellen, ongeacht de waargenomen negatieve uitkomsten.
 - Novartis heeft een intensieve monitoring voor zwangerschapsuitkomsten (PRenancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM); een registerstudie op grond van geavanceerde follow-upmechanismen voor het verzamelen van informatie over zwangerschap bij patiënten die zijn blootgesteld aan siponimod onmiddellijk voor of tijdens de zwangerschap en over uitkomsten van baby's 12 maanden na de bevalling.
- Overige aandachtspunten :**
- Voer leverfunctietests uit voordat u de behandeling met siponimod start. Als patiënten symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op een gestoorde leverfunctie tijdens de behandeling met siponimod, laat dan de leverenzymen controleren. Stop de behandeling bij vaststelling van significante leverbeschadiging. Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
 - Wees alert op vormen van huidkanker tijdens de behandeling met siponimod. Voer huidonderzoek uit voordat de behandeling wordt gestart en vervolgens elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Patiënten moeten worden verwezen naar een dermatoloog als verdachte huidlaesies worden gedetecteerd. Waarschuw patiënten die worden behandeld met siponimod om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen. Siponimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve vormen van kanker.
 - Als een patiënt onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen of versnelde neurologische achteruitgang ontwikkelt, moet onmiddellijk een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek worden gepland en moet een MRI-scan worden overwogen.
 - Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit (vanwege mogelijk verhoogde risico's op bijvoorbeeld infecties, bradyaritmische gebeurtenissen tijdens het begin van de behandeling).
 - Als siponimod wordt stopgezet, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van hoge ziekteactiviteit overwogen te worden.
 - Overhandig patiënten de informatiebrochure voor patiënten/zorgverleners en de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
 - Zorg dat u bekend bent met de productinformatie van MAYZENT®.

Start van de behandeling

Bradyaritmie (inclusief geleidingsdefecten) tijdens de start van de behandeling :

- Start de behandeling met een titratieverpakking voor 5 dagen. Start de behandeling met 0,25 mg op dag 1, opgetitreerd tot de onderhoudsdosis van 2 mg of 1 mg op dag 6 afhankelijk van de status van CYP2C9-metabolisatie.



- Als tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling een titratiedosis wordt overgeslagen, moet de dosistitratie opnieuw gestart worden met een nieuwe titratieverpakking.
- Als de onderhoudsdosis wordt onderbroken gedurende 4 of meer opeenvolgende dagelijkse doses, moet de behandeling opnieuw worden gestart met een nieuwe titratieverpakking.
- Aanbevelingen voor monitoring bij start van de behandeling:

Voorafgaand aan de start van de behandeling:

- Voer controle van vitale lichaamsfuncties en een ECG uit voorafgaand aan de eerste dosis sponimod bij patiënten met sinusbradycardie (hartslag <55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads atrioventriculair (AV)-blok [type Mobitz-I], of voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met New York Heart Association (NYHA)-klasse I en II).

Tot 6 uur na de eerste dosis:

- Observeer patiënten met sinusbradycardie (hartslag <55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads AV-blok [type Mobitz-I] of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (patiënten met NYHA-klasse I en II) gedurende een periode van 6 uur na de eerste dosis sponimod op klachten en verschijnselen van bradycardie en voer een ECG uit aan het einde van de controleperiode van 6 uur.
- Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door sponimod, worden tenietgedaan door parenterale doses atropine of isoprenaline.

Verlengde observatie (>6 uur na de eerste dosis):

- Als na 6 uur de hartslag de laagste waarde heeft sinds de eerste dosis, verleng dan de monitoring van de hartslag nog eens minimaal 2 uur en tot de hartslag weer omhoog gaat.
- Verleng de monitoring van de hartslag met minstens een nacht in een ziekenhuis en tot de problemen zijn opgelost voor patiënten die farmacologische interventie nodig hebben tijdens de controle bij de (her)start van de behandeling. Herhaal de monitoring van de eerste dosis na de tweede dosis sponimod.
- Passende behandeling dient te worden ingesteld en observatie dient te worden voortgezet tot de symptomen/bevindingen zijn verdwenen als zich de volgende voorvallen voordoen:
 - Nieuwe start van derdegraads AV-blok op elk willekeurig moment
 - Waar na 6 uur het ECG het volgende laat zien: Nieuwe start van tweedegraads of hoger AV-blok of QTc-interval ≥ 500 msec

Als farmacologische behandeling nodig is, dient de monitoring gedurende de nacht te worden vervolgd en dient de monitoring van 6 uur na de tweede dosis te worden herhaald.

Tijdens de behandeling

Macula-oedeem :

- Een oogheelkundige evaluatie elke 3-4 maanden na de start van de behandeling met siponimod wordt aanbevolen.
- Instrueer de patiënt om visusstoornissen te rapporteren op elk moment gedurende de behandeling met siponimod.

Infecties, zoals reactivering van varicella zoster, reactivering van andere virusinfecties, progressieve multifocale leukencefalopathie en andere zeldzame opportunistische infecties :

- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om klachten en verschijnselen van infecties onmiddellijk aan hun voorschrijver te melden tijdens en tot gedurende een maand na de behandeling met siponimod.
- Controleer patiënten nauwkeurig op klachten en verschijnselen van infecties gedurende en na behandeling met siponimod:
 - Er is een geval van cryptokokkenmeningitis (CM) gemeld voor siponimod. Directe diagnostische evaluatie moet worden uitgevoerd bij patiënten met klachten en verschijnselen die overeenkomen met cryptokokkenmeningitis. Bij diagnose moet een passende behandeling gestart worden. De behandeling met siponimod moet worden gestaakt totdat CM is uitgesloten.
 - Er zijn gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) gemeld met een andere S1P-receptormodulator. Artsen moeten waakzaam zijn op klinische symptomen of MRI-bevindingen die lijken op PML. Als PML vermoed wordt, dient de behandeling met siponimod te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten.

Na de behandeling

(stopzetting of onderbreking)

- Als siponimod wordt stopgezet, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van hoge ziekteactiviteit overwogen te worden.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om klachten en verschijnselen van infecties onmiddellijk aan hun voorschrijver te melden tijdens en tot gedurende een maand na de behandeling met siponimod.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 10 dagen na het stopzetten van de behandeling met siponimod.
- Siponimod dient minstens 10 dagen voor het plannen van een zwangerschap worden gestopt. Wanneer siponimod wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit.
- Mocht een zwangerschap optreden tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na beëindiging van de behandeling met siponimod, dan dient u dit te melden bij Novartis door 0800 94 368 te bellen, ongeacht de waargenomen negatieve uitkomsten.
- Novartis heeft een intensieve monitoring voor zwangerschapsuitkomsten (PRenancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM); een registerstudie op grond van geavanceerde follow-upmechanismen voor het verzamelen van informatie over zwangerschap bij patiënten die zijn blootgesteld aan siponimod onmiddellijk voor of tijdens de zwangerschap en over uitkomsten van baby's 12 maanden na de bevalling.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van MAYZENT® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Postbus 97 - 1000 Brussel Madou, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen dienen eveneens te worden gemeld aan Novartis per fax op het nummer 02/246.17.00 of per e-mail op: drug.safety_belgium@novartis.com of via de groene lijn: 0800/94.368.

Voor de gerapporteerde bijwerkingen zie SKP rubriek 4.8 Bijwerkingen.

RMA materiaal bijbestellen

Het RMA materiaal in zijn volledige vorm (checklist voor de arts, informatiebrochure voor patiënten/zorgverleners, zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor vrouwen die zwanger kunnen worden) **kan teruggevonden worden op de webpagina van het FAGG** met betrekking tot additionele risicobeperkende activiteiten:

www.fagg.be ⇒ Tab bovenaan “Informatie voor professionelen” ⇒ Goedgekeurde RMA-Materialen

Het RMA materiaal kan bijbesteld worden:

- Via het telefoonnummer 0800 94 368
- Per email: belgium.infogate@novartis.com

