

**Mayzent<sup>®</sup>**

0,25 mg, 1 mg i 2 mg tabletki powlekane (siponimod)

# Lista kontrolna dla lekarza\*

**Ważne punkty do zapamiętania  
przed, podczas i po leczeniu  
produktem leczniczym Mayzent<sup>®</sup>**

# Spis treści

Wprowadzenie .....	3
Wskazanie do stosowania .....	3
Aspekty dotyczące doboru pacjentów .....	3
Przeciwwskazania .....	3
Mayzent® nie jest zalecany .....	3
Zalecenia dotyczące leczenia produktem leczniczym Mayzent® .....	4
Przed rozpoczęciem leczenia .....	4
Schemat rozpoczynania leczenia .....	5
Rozpoczynanie leczenia: zalecenia dla pacjentów z pewnymi współwystępującymi chorobami serca .....	6
Podczas leczenia .....	7
Po zakończeniu leczenia .....	7
Dalsze informacje .....	8
Skrócona informacja o leku .....	9

## Działania niepożądane

Należy zgłaszać działania niepożądane. Formularze zgłoszeniowe i informacje dotyczące zgłaszania można znaleźć na stronie <https://smz2.ezdrowie.gov.pl/> lub otrzymać dzwoniąc do:

**Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych**  
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309.

Działania niepożądane należy także zgłaszać firmie Novartis:

**Novartis Poland Sp. z o.o.**

ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów, tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50, e-mail: [zdarzenia.niepozadane@novartis.com](mailto:zdarzenia.niepozadane@novartis.com)

# Wprowadzenie

Niniejsza lista kontrolna zawiera kluczowe informacje dotyczące ważnych zagrożeń związanych z leczeniem produktem leczniczym Mayzent® oraz opis czynności, które należy podjąć, aby zminimalizować te zagrożenia.

W ramach planu minimalizacji ryzyka opracowano także Przewodnik dla Pacjenta i Opiekuna oraz Informację dla Pacjenteń w wieku rozrodczym, które można wykorzystać podczas rozmowy z pacjentami.

Zaleca się, by oprócz niniejszej listy kontrolnej, fachowy personel medyczny zapoznał się także z treścią zatwierdzonej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Mayzent®.

# Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Mayzent® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

# Aspekty dotyczące doboru pacjentów

## Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Mayzent® jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancję czynną, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w ChPL
- Zespołem niedoboru odporności
- Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) lub kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych (CM) w wywiadzie
- Czynnymi nowotworami złośliwymi
- Ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh)
- Występowaniem w ciągu ostatnich 6 miesięcy zawału mięśnia sercowego (MI), niestabilnej dławicy piersiowej, udaru mózgu/przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA), zaostrzenia niewydolności serca (wymagającego leczenia szpitalnego) lub niewydolności serca klasy III/IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA)
- Występowaniem w wywiadzie bloku przedsionkowo-komorowego (AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, bloku AV trzeciego stopnia, bloku zatokowo-przedsionkowego lub zespołu chorego węzła zatokowego, jeśli nie mają wszczepionego rozrusznika
- Homozygotycznym genotypem CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (słabo metabolizujący)
- Podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji

## Mayzent® nie jest zalecany

Leczenie produktem leczniczym Mayzent® nie jest zalecane u wymienionych niżej pacjentów.

Stosowanie produktu leczniczego Mayzent należy rozważyć wyłącznie po dokonaniu analizy stosunku ryzyka do korzyści z leczenia i po konsultacji z kardiologiem, który określi najbardziej odpowiednią strategię monitorowania stanu pacjenta oraz możliwość zmiany stosowanej terapii na lek niepowodujący zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem leczenia.

- Pacjenci z objawami bradykardii lub nawracającymi omdleniami w wywiadzie
- Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym
- Pacjenci z ciężkim nieleczonym bezdechem sennym
- Pacjenci z wydłużonym odstępem QTc >500 msec
- Pacjenci przyjmujący następujące leki w chwili rozpoczęcia leczenia:
  - leki przeciwartmyczne klasy Ia (chinidyna, prokainamid) lub klasy III (amiodaron, sotalol)
  - antagoniści kanału wapniowego (np. werapamil, diltiazem)
  - inne leki (np. iwabradyna lub digoksyna), o których wiadomo, że zwalniają częstość akcji serca

# Zalecenia dotyczące leczenia produktem leczniczym Mayzent®

Lista kontrolna i zamieszczony po niej schemat mają pomóc w prowadzeniu leczenia produktem Mayzent®. Przedstawiono w nich najważniejsze etapy i aspekty do uwzględnienia podczas rozpoczęcia, prowadzenia i kończenia leczenia.

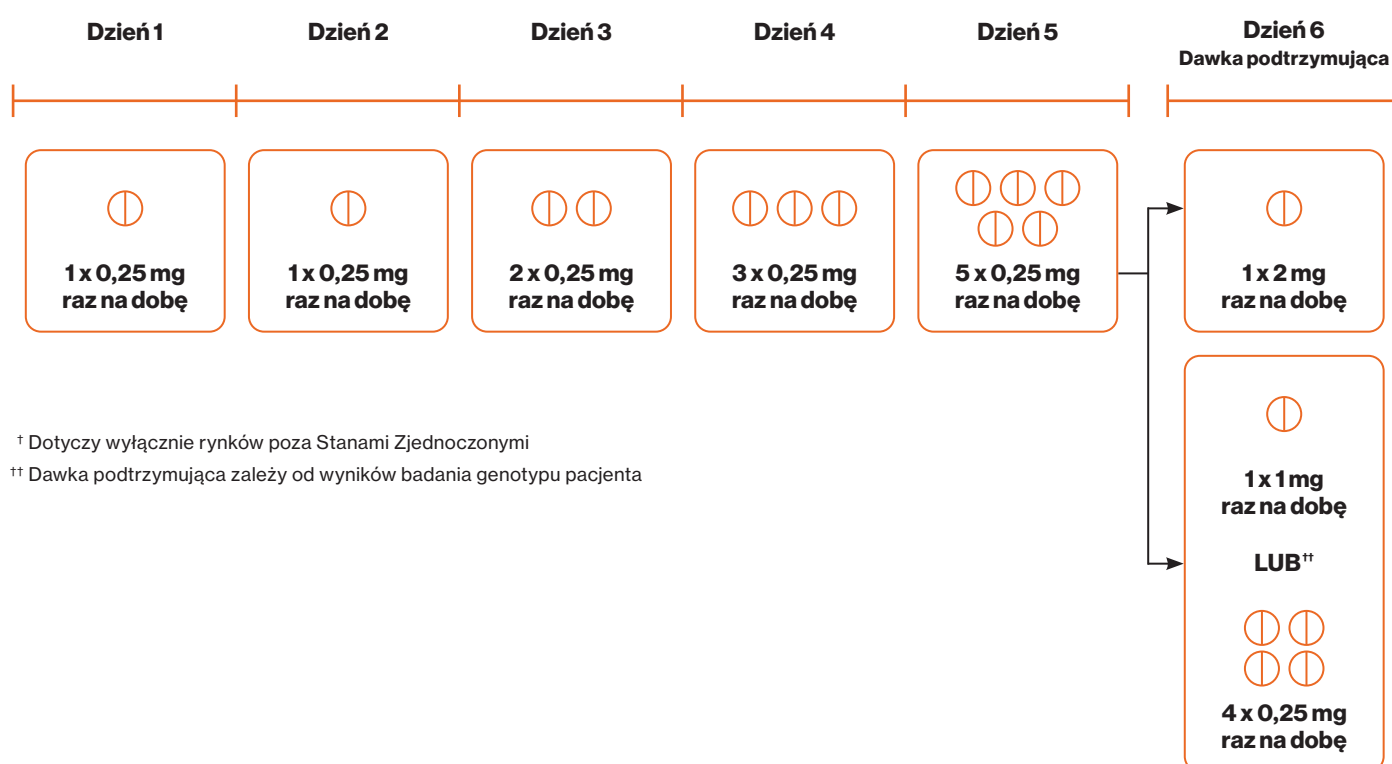
## Przed rozpoczęciem leczenia

- Upewnić się, że dobór pacjenta nastąpił z uwzględnieniem przeciwwskazań i zaleceń wykluczających możliwość leczenia
- Określić genotyp CYP2C9 pacjenta, aby ustalić prawidłową dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Mayzent®. Genotyp można określić na podstawie badania próbki DNA uzyskanej z krwi lub śliny (wymaz policzkowy) metodą sekwencjonowania Sangera lub metodami opartymi na PCR w celu zidentyfikowania wariantów alleli CYP2C9
  - Pacjenci z genotypem CYP2C9\*3\*3 nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Mayzent®
  - Pacjenci z genotypem CYP2C9\*1\*3 lub CYP2C9\*2\*3 powinni otrzymywać dawkę podtrzymującą wynoszącą 1 mg (po okresie leczenia według schematu stopniowego zwiększania dawki)
  - Wszyscy inni pacjenci (CYP2C9\*1\*1, \*1\*2, \*2\*2) mogą otrzymywać dawkę 2 mg (po okresie leczenia według schematu stopniowego zwiększania dawki)
- Sprawdzić parametry życiowe i wykonać wyjściowe badanie elektrokardiograficzne (EKG) u pacjentów z występowaniem w wywiadzie bradykardii zatokowej (częstość akcji serca <55 uderzeń na minutę), bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego lub drugiego stopnia (typu Mobitz I) lub występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca, jeśli leczenie nie jest przeciwwskazane
- Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z wieloma chorobami współistniejącymi lub dużym zaawansowaniem choroby/niesprawności (ze względu na możliwe zwiększenie ryzyka takich zdarzeń, jak zakażenia lub bradyarytmia podczas rozpoczynania leczenia)
- Sprawdzić dostępność badania morfologii krwi i prób czynnościowych wątroby wykonanych w ostatnim czasie (tj. w ciągu 6 miesięcy lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia)
- Nie rozpoczynać leczenia produktem Mayzent® u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia
- Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki przeciwnowotworowe, leki immunomodulujące lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy) z powodu ryzyka addytywnego działania na układ immunologiczny
- Pouczyć pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia występujących podczas leczenia
- Wykonać badania na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez lekarza lub bez udokumentowanego pełnego programu szczepienia przeciwko VZV. W przypadku uzyskania negatywnego wyniku zaleca się wykonanie szczepienia, a rozpoczęcie leczenia produktem Mayzent® należy przełożyć o 1 miesiąc, aby umożliwić rozwinięcie się pełnego działania szczepionki
- Należy doradzić pacjentom zgłaszanie zaburzeń widzenia występujących w dowolnym momencie podczas leczenia
- Przed rozpoczęciem leczenia należy zlecić badanie okulistyczne u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub współwystępującymi zaburzeniami siatkówki
- Przeprowadzić badanie skóry i zachować czujność wobec nowotworów złośliwych skóry
- Nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej aż do jego ustąpienia
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać negatywny ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia
- Należy pouczyć kobiety w wieku rozrodczym o potencjalnych poważnych zagrożeniach dla płodu związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Mayzent® i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia, w czym pomocna będzie Informacja dla pacjentek w wieku rozrodczym
- **Przekazać pacjentom Przewodnik dla Pacjenta i Opiekuna**
- **Kobiety w wieku rozrodczym powinny także otrzymać Informację dla pacjentek w wieku rozrodczym**
- **Zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mayzent®**
- **Poinformować pacjentów o znaczeniu zgłaszania zdarzeń niepożądanych swojemu lekarzowi prowadzącemu lub bezpośrednio firmie Novartis**

## Schemat rozpoczęcia leczenia<sup>†</sup>

Rozpoczęcie leczenia produktem Mayzent® powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca. Z tego powodu konieczne jest 5-dniowe leczenie według schematu stopniowego zwiększania dawki zanim pacjent zacznie przyjmować 2 mg dawkę podtrzymującą, co następuje od dnia 6. (patrz rysunek).

Pacjent powinien otrzymać opakowanie przeznaczone do zwiększania dawki, zawierające 12 tabletek powlekanych w etui. U pacjentów z genotypem CYP2C9\*1\*3 lub CYP2C9\*2\*3 zalecana dawka podtrzymująca to 1 mg raz na dobę (począwszy od dnia 6.). Dawkę w okresie stopniowego zwiększania i dawkę podtrzymującą można przyjmować z pokarmem lub bez.



### Ważna informacja

Jeśli pacjent pominie dawkę leku dowolnego dnia w pierwszych 6 dniach leczenia, należy powtórzyć schemat stopniowego zwiększania dawki z nowym opakowaniem przeznaczonym do zwiększania dawki. Podobnie, jeśli leczenie (w dawce podtrzymującej) zostanie przerwane na 4 lub więcej dni, należy je wznowić przyjmując lek z nowego opakowania do zwiększania dawki.

## Rozpoczynanie leczenia: zalecenia dla pacjentów z pewnymi współwystępującymi chorobami serca

Produkt leczniczy Mayzent® powoduje przejściowe zmniejszenie częstości rytmu serca i może pośrednio wywoływać wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów rozpoczęcie leczenia od fazy stopniowego zwiększania dawki jest zazwyczaj dobrze tolerowane.

Pacjenci z:

- bradykardią zatokową (częstość rytmu serca < 55 uderzeń na minutę),
- blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia [typu Mobitz I] lub

- występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego (MI) lub niewydolności serca\*, jeśli leczenie nie jest przeciwwskazane

powinni być obserwowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów bradykardii przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Mayzent®. Zaleca się pomiar parametrów życiowych co godzinę w tym okresie oraz badanie EKG zarówno przed, jak i 6 godzin po podaniu dawki. W razie konieczności zmniejszenie częstości rytmu serca wywołane przez produkt Mayzent® można odwrócić podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę.

\* Pacjenci, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy nie powinni być leczeni produktem leczniczym Mayzent®.

- Wykonać wyjściowe badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi



Przyjęcie pierwszej, stopniowo zwiększanej dawki przez pacjenta



- Monitorować pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym przez minimum 6 godzin, z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi

Zaleca się wykonanie badania EKG przed podaniem dawki i na zakończenie okresu obserwacji



- Czy u pacjenta po podaniu dawki wystąpiła bradyarytmia lub objawy związane z przewodzeniem?



TAK

Rozpocząć odpowiednie postępowanie

Kontynuować obserwację do ustąpienia nieprawidłowych wyników



NIE

- Czy pacjent wymagał interwencji farmakologicznej kiedykolwiek w okresie monitorowania?



TAK

Monitorować w placówce medycznej do następnego dnia

Monitorowanie jak po podaniu pierwszej dawki należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki produktu Mayzent



NIE



Czy na zakończenie 6-godzinnego okresu monitorowania zapis EKG wykazywał:

- Nowy blok AV drugiego lub wyższego stopnia?
- QTc  $\geq$  500 ms?



TAK

Rozpocząć odpowiednie postępowanie

Kontynuować obserwację do ustąpienia nieprawidłowych wyników

Jeśli konieczna jest interwencja farmakologiczna, kontynuować monitorowanie do następnego dnia i powtórzyć 6-godzinne monitorowanie.



NIE



- Czy na zakończenie 6-godzinnego okresu monitorowania częstość rytmu serca jest najniższa od podania pierwszej dawki leku?



TAK

Wydłużyć monitorowanie o co najmniej 2 godziny i aż do czasu, gdy częstość rytmu serca zwiększy się



NIE

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki leku jest zakończone

Powyższą procedurę monitorowania po podaniu pierwszej dawki leku należy powtórzyć u tych pacjentów, jeśli:

- Pacjent pominie przyjęcie stopniowo zwiększanej dawki w pierwszych 6 dniach leczenia
- Leczenie zostanie przerwane na >4 kolejne dni w fazie leczenia podtrzymującego

## Podczas leczenia

- Zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego 3-4 miesiące po rozpoczęciu leczenia
  - Przeprowadzać okresowe badania okulistyczne u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej lub zaburzeniami siatkówki w wywiadzie
  - Doradzić pacjentom, by zgłaszali wszelkie zaburzenia widzenia występujące podczas leczenia
- Podczas leczenia zaleca się okresowe badania morfologii krwi 3-4 miesiące po inicjacji leczenia, a następnie przynajmniej raz do roku, a także w przypadku oznak infekcji:
  - jeśli całkowita liczba limfocytów  $<0,2 \times 10^9/L$ , zredukuj dawkę siponimodu do 1 mg
  - jeśli całkowita liczba limfocytów  $<0,2 \times 10^9/L$  u pacjenta otrzymującego dawkę 1 mg, tymczasowo przerwać leczenie siponimodem do czasu osiągnięcia poziomu  $0,6 \times 10^9/L$ . Następnie można rozważyć wznowienie leczenia siponimodem
- Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń:
  - Szybka ocena diagnostyczna powinna być przeprowadzona u pacjentów z objawami i oznakami wskazującymi na zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; leczenie siponimodem należy zawiesić do czasu wykluczenia; należy wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia, jeśli zostanie zdiagnozowane
  - Przypadki zakażenia wirusem opryszczki (w tym przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez wirusy ospy wietrznej i półpaśca) występowały podczas stosowania siponimodu w dowolnym momencie podczas leczenia
  - Zgłoszono przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM) dla siponimodu
  - Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) po zastosowaniu modulatorów receptora sfingozyno-1-fosforanu (S1P), w tym siponimodu, oraz innych terapii leczenia SM. Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy kliniczne (takie jak osłabienia, zmiany w widzeniu lub pojawiające się nowe/nasilające się objawy SM) lub wyniki badań rezonansu magnetycznego sugerujące PML. W przypadku podejrzenia PML leczenie należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W przypadku potwierdzenia PML leczenie siponimodem należy przerwać.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leczenia przeciwnowotworowego, immunomodulującego lub immunosupresyjnego (w tym kortykosteroidów) ze względu na ryzyko addycyjnego działania na układ immunologiczny
- Podczas leczenia siponimodem należy zachować czujność wobec nowotworów złośliwych skóry
  - Przeprowadzać badanie skóry co 6 do 12 miesięcy z uwzględnieniem oceny klinicznej
  - Staranne badania skóry powinny być kontynuowane przy dłuższym czasie leczenia. Pacjentów należy skierować do dermatologa w przypadku wykrycia podejrzanych zmian
  - Pacjenci nie powinni jednocześnie otrzymywać fototerapii promieniami UV-B lub fotochemioterapii PUVA.
- Jeśli u pacjenta wystąpią nieoczekiwane neurologiczne lub psychiczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe bądź przyspieszenie pogarszania się stanu neurologicznego, należy szybko przeprowadzić pełne badania fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI
- Jeśli u pacjentów wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, należy zlecić sprawdzenie aktywności enzymów wątrobowych. Zakończyć leczenie po potwierdzeniu istotnego uszkodzenia wątroby.
- Regularnie informować kobiety w wieku rozrodczym o poważnych zagrożeniach związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Mayzent® dla płodu
- Zakończyć leczenie, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę
- Podawanie produktu Mayzent® należy przerwać na co najmniej 10 dni przed planowaną ciążą. Przerwywając terapię produktem Mayzent® należy wziąć pod uwagę możliwy nawrót aktywności choroby
- Należy objąć pacjentkę poradnictwem w przypadku nieplanowanej ciąży. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy ją poinformować o potencjalnych poważnych zagrożeniach dla płodu oraz wykonać badanie ultrasonograficzne
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Mayzent® lub w ciągu 10 dni po zakończeniu leczenia siponimodem, niezależnie od tego, czy wystąpią jakiegokolwiek skutki niepożądane, czy nie, należy natychmiast zgłosić ten fakt lekarzowi prowadzącemu lub firmie Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:  
**Novartis Poland Sp. z o.o.**  
 Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów  
 ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa  
 tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50  
 e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

## Po zakończeniu leczenia

- Powtórzyć leczenie według schematu stopniowego zwiększania dawki z użyciem nowego opakowania do zwiększania dawki, jeśli leczenie zostało zakończone przez pomyłkę i:
  - W którykolwiek z pierwszych 6 dni pacjent pominął przyjęcie stopniowo zwiększanej dawki
- LUB
- Leczenie zostało przerwane na  $\geq 4$  kolejne dni w fazie leczenia podtrzymującego
- U pewnych pacjentów (pacjentów z bradykardią zatokową (częstość rytmu serca  $<55$  uderzeń na minutę), blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia lub występowaniem w wywiadzie zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca) konieczne będzie także powtórzenie monitorowania opisanego dla pierwszej dawki leku
- Po zakończeniu leczenia produkt leczniczy Mayzent® utrzymuje się we krwi przez okres do 10 dni
  - Należy zachować ostrożność rozpoczynając w tym czasie inne terapie z powodu ryzyka działań addycyjnych
- Jeśli stosowanie siponimodu zostanie zakończone, należy wziąć pod uwagę możliwość nawrotu dużej aktywności choroby i odpowiednio monitorować stan pacjenta
- Należy pouczyć pacjentów, by natychmiast zgłaszali przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażeń przez okres do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia.
- Należy pouczyć pacjentki o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 10 dni po zakończeniu leczenia. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w ciągu 10 dni po zakończeniu leczenia produktem Mayzent®, niezależnie od tego, czy wystąpią zdarzenia niepożądane, czy nie, należy natychmiast zgłosić ten fakt lekarzowi prowadzącemu lub firmie Novartis korzystając z następujących danych kontaktowych:  
**Novartis Poland Sp. z o.o.**  
 Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów  
 ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa  
 tel.: 22 375 48 80, faks: 22 375 47 50  
 e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com
- Firma Novartis wprowadziła **program intensywnego monitorowania wyników ciąży** (ang. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM*), będący rejestrzem opartym na udoskonalonych mechanizmach obserwacji, prowadzonym w celu gromadzenia informacji o ciążach u pacjentek narażonych na działanie siponimodu bezpośrednio przed zajściem w ciążę lub w trakcie jej trwania oraz o skutkach obserwowanych u dziecka w okresie 12 miesięcy po urodzeniu.

# Dalsze informacje

Aby uzyskać bardziej szczegółowe wskazówki dotyczące stosowania produktu leczniczego Mayzent®, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dostępną na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>.

ChPL, Przewodnik dla pacjenta i opiekuna, Informacja dla pacjentek w wieku rozrodczym oraz Lista kontrolna dla lekarza są dostępne na stronie <https://www.novartis.com/pl-pl/>.