

**Mayzent (siponimod)**

# Контролна листа за лекари



Оваа контролна листа е едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање на лекот Mayzent во промет, со цел дополнително да се минимизираат важните избрани ризици.

Без промотивна содржина.

Информациите дадени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние дадени во Збирниот извештај за особините на лекот. За целосни информации пред да го користите лекот, Ве молиме прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови>). Овој едукативен материјал може да се најде на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот за фармаковигиланца/управување со ризик (<https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик>).

# Резиме на важни ризици и препорачани процедури за нивна превенција и/или минимизирање

- **Можни долгорочни безбедносни импликации кај CYP2C9 бавни метаболизатори:**
  - › CYP2C9 треба да се генотипизира пред започнување на третманот за да се одреди дозата на одржување
  - › Не препишувајте сипонимод на пациенти кои се хомозиготни за CYP2C9\*3\*3
  - › Прилагодете ја дозата на одржување на 1 mg кај пациенти со CYP2C9\*2\*3 или \*1\*3 генотипови.
- **Ризик од брадиаритмија (вклучувајќи нарушувања на спроводливоста):**
  - › Виталните знаци треба да се проверат и да се направи основен ЕКГ пред да се започне со третманот кај пациенти со синусна брадикардија, AV блок од прв или втор степен (Mobitz тип I) или историја на миокарден инфаркт или срцева слабост (NYHA класа I и II)
  - › Следете ги овие пациенти за брадиаритмии до 6 часа по првата доза и направете ЕКГ 6 часа по првата доза; доколку е потребно, администрирајте атропин или изопреналин парентерално
  - › продолжено следење
    - кај пациенти со надир на срцевиот ритам по 6 часа по првата доза
    - кај пациенти на кои им е потребна фармаколошка интервенција, продолжете го следењето најмалку преку ноќ и повторете по втората доза
    - пациенти со новоразвиен AV блок од трет степен во кое било време и пациенти со AV блок од втор степен или повисок или QTc интервал  $\geq 500$  msec, видлив на ЕКГ 6 часа по администрацијата, треба соодветно да се третираат и да се следат додека симптомите не се повлечат.
- **Услови во кои сипонимидот е контраиндициран.**
- **Состојби во кои сипонимод не се препорачува.**
- **Зголемен ризик од инфекција .**
  - › Контраиндикација кај пациенти со синдром на имунодефицит
  - › Потребна е понова комплетна крвна слика (CBC) пред започнување на третманот (во рок од 6 месеци или по прекинот на претходната терапија). Се препорачува периодично да се проверува CBC за време на третманот .
  - › Пациентите треба веднаш да пријават знаци и симптоми на инфекција кај својот лекар што го препишува во текот и до еден месец по прекинот на третманот
  - › реактивација на вирусот варицела зостер (VZV)
    - пред започнување на третманот, потребен е тест на антитела против VZV за пациенти без историја на VZV или без целосен циклус на вакцинација против VZV. Ако тестот е негативен, се препорачува да се вакцинира и да се започне третманот по 1 месец .
  - › Реактивација на други вирусни инфекции
  - › Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)
    - Контраиндикации кај пациенти со ПМЛ
    - Внимателно следење на клиничките симптоми и наодите од МРИ кои сугерираат на ПМЛ ; прекин на третманот со сипонимоди и соодветно управување со ПМЛ
  - › Криптококен менингитис (KM)
    - Контраиндикации кај пациенти со KM
    - Извршување дијагностичка проценка на KM врз основа на соодветни симптоми; прекин на третманот со сипонимод и соодветно згрижување на KM.



- **Макуларен едем:**
  - › Потребен е офталмолошки преглед и следење за време на третманот кај пациенти со дијабетес, увеитис или придружна ретинална болест пред започнување на третманот
  - › Кај пациенти со макуларен едем, започнете со третман со сипонимод само откако ќе се повлече.
  
- **Репродуктивна токсичност:**
  - › Контраиндикација за време на бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат ефективна контрацепција
  - › Потребен е негативен резултат од тестот за бременост кај жени во репродуктивен период пред започнување на третманот
  - › Жените во репродуктивен период мора да користат ефективна контрацепција за време на третманот и најмалку 10 дена по завршувањето на третманот
  - › третманот мора да се прекине најмалку 10 дена пред да се планира бременоста
  - › Третманот мора да се прекине во случај на бременост, бремената жена треба да биде информирана за можни сериозни ризици за фетусот и да се изврши ултразвучен преглед.
  
- **Функција на црниот дроб:**
  - › Контраиндикација кај пациенти со тешко хепатично нарушување (Child-Pugh стадиум C)
  - › Извршете тестови за функција на црниот дроб пред почеток на третманот и за време на третманот по потреба
  - › Прекинете ја употребата ако е потврдено значително нарушување на функцијата на црниот дроб.
  
- **Активни малигни заболувања:**
  - › Контраиндикации кај пациенти со активни малигни заболувања
  - › Внимавајте за откривање на малигни заболувања на кожата пред и за време на третманот
  - › Пациентите треба да бидат предупредени да не се изложуваат на сончева светлина без заштита
  - › Овие пациенти не треба да примаат истовремена UV-B фототерапија или PUVA фотохемотерапија
  
- **Во случај на неочекувани невролошки или психијатриски симптоми/знаци или забрзано невролошко влошување, веднаш треба да се закаже целосен физички и невролошки преглед и да се разгледа МРИ**
  
- **Треба да се внимава кај постари пациенти со повеќекратни коморбидитети или напредна болест/ инвалидитет ( поради зголемен ризик од , на пр ., инфекции , брадиаритмични настани при започнување на третманот).**
  
- **Ако се прекине терапијата со сипонимод, треба да се земе во преевид можноста за враќање на високата активност на болеста.**
  
- **Секој пациент треба да добие Водич за пациент /негувател и Картичка со потсетник за бременост за жени во репродуктивен период.**



## Вовед

Како дел од планот за минимизирање на ризикот, направени се и Водич за пациент /негувател и Картичка со потсетник за жени во репродуктивен период, кои можат да се користат за водење на Вашиот разговор со пациентот. Покрај оваа контролна листа за лекари треба да се прочита и одобриениот Збирен извештај за особините на лекот (SmPC) за лекот **Maizent**.

## Терапевтски индикации

Мајзент (сипонимод) е индициран за третман на возрасни пациенти со секундарна прогресивна мултиплекс склероза (SPMS) со активна болест потврдена со рецидиви или наоди на воспалителна активност.

## Напомени за избор на пациенти

### Контраиндикации

Сипонимод е контраиндициран кај:

- Хиперсензитивност кон активната супстанција , или на кикирики, соја или било која од другите состојки наведени во Збирниот извештај за особините на лекот
- синдром на имунодефицит
- Историја на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) или криптококна менингитис (КМ)
- активни малигнитети
- сериозно оштетување на црниот дроб (Child-Pugh стадиум C)
- Пациенти кои имале инфаркт на миокардот (МИ), нестабилна ангина , мозочен удар/транзитент исхемичен удар (ТИА), декомпензирана срцева слабост (која бара болнички третман) или срцева слабост од класа III/IV од Здружението за срце на Њујорк (NYHA) во претходните 6 месеци
- Атриовентрикуларен (AV) втор степен Мобитц тип II блокада, трет степен AV блокада, синусијална срцева блокада или историја на болен синусов синдром , ако пациентите не носат пејсмејкер
- хомозиготен генотип CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3) (бавни метаболизатори)
- Бремни пациенти и жени со потенцијал за раѓање кои не користат ефективна контрацепција.

### Maizent не се препорачува

Сипонимод не се препорачува кај пациенти со болестите наведени подолу. Третманот со сипонимод кај овие пациенти треба да се разгледува само доколку очекуваните придобивки ги надминуваат потенцијалните ризици, и треба да се побара совет од кардиолог за да се одреди соодветна стратегија за следење и можност за премин на лек што не го намалува срцевиот ритам. Се препорачува да се следи барем преку ноќ .

- Паралелен третман со класа Ia (на пр ., хинидин , прокаинамид) или класа III (на пр ., амиодарон , соталол), блокатори на калциумски канали ( на пр . верапамил , дилтиазем ) и други лекови ( на пр ., ивабрадин или дигоксин ) за кои е познато дека го намалуваат срцевиот ритам
- Симптоматска брадикардија или историја на повторувачка синкопа
- Неконтролирана хипертензија
- тешка нелекувана апнеја при спиење
- продолжен QTc интервал (QTc > 500 msec).



## Препораки за третман со Mayzent

Контролната листа и дијаграмот подолу се наменети да помогнат во згрижувањето на пациенти кои се лекуваат со сипонимод. Наведени се клучните чекори и белешки за време на започнувањето, траењето или прекилот на третманот.

### Пред почеток на лекувањето

- Осигурете се дека пациентите се избрани според контраиндикации и состојби во кои третманот не се препорачува.
- Да се одреди генотипот CYP2C9 на пациентот за да се одреди точната доза на одржување на сипонимодот. Генотипизацијата може да се изврши со ДНК примерок добиен од крв или плунка (букален брис) користејќи Sanger секвенционирање или PCR- базирани методи за идентификација на варијантни алели за CYP2C9.
  - Пациентите со CYP2C9\*3\*3 не треба да примаат сипонимод
  - Пациентите со CYP2C9\*1\*3 или CYP2C9\*2\*3 треба да добијат одржувачка доза од 1 mg (по режимот на титрација)
  - Сите други пациенти (CYP2C9 \*1\*1, \*1\*2, \*2\*2) можат да примаат 2 mg (по режимот на титрација)
- Проверка на витални знаци и извршување иницијален електрокардиограм (ЕКГ) кај пациенти со синусна брадикардија (срцев ритам [HR] <55 отчукувања во минута), AV блок од прв или втор степен (Mobitz тип I), или миокарден инфаркт или срцева слабост (пациенти sNYHA класи I и II) во анамнеза, ако не е контраиндициран.
- Треба да се внимава кај постари пациенти со повеќекратни коморбидитети или напредна болест/инвалидитет (поради можен зголемен ризик од инфекција или брадиаритмични настани при започнување на третманот).
- Проверете дали пациентот има неодамнешна комплетна крвна слика (CBC) и тестови за функција на црниот дроб (извршени во рок од 6 месеци или по прекилот на претходната терапија).
- Не започнувајте третман со сипонимод кај пациенти со тешка активна инфекција додека инфекцијата не се реши .
- Треба да се внимава ако пациентите истовремено се лекуваат со антинеопластични, имуномодулаторни или имуносупресивни терапии (вклучувајќи кортикостероиди) поради ризикот од адитивни ефекти врз имунолошкиот систем.
- Упатете ги пациентите веднаш да пријават знаци и симптоми на инфекции за време на третманот .
- Тестирање на антитела против вирусот варичела зостер (VZV) кај пациенти без медицинска историја на сипаници или без документација на целосен курс на вакцинација против сипаници. Ако тестот е негативен, се препорачува вакцинација и почетокот на третманот со сипонимод да се одложи за 1 месец за да се овозможи целосен ефект од вакцинацијата.
- Упатете ги пациентите да пријавуваат визуелни нарушувања во секое време за време на третманот .
- Извршете офталмолошки преглед пред почетокот на терапијата кај пациенти со дијабетес, мелитус, увентис или основна/придружна ретинална болест .
- Направете преглед на кожата и барајте знаци на кожни малигни заболувања.
- Не започнувајте третман кај пациенти со макуларен едем додека не се повлече.
- Кај жени во репродуктивен период, пред започнување на третманот е потребен негативен тест за бременост и мора да се повторува на соодветни интервали.
- Информирајте ги жените во репродуктивен период за сериозните ризици од сипонимод за фетусот и за потребата од користење ефективна контрацепција за време на третманот и најмалку 10 дена по прекилот на третманот, што ќе биде овозможено со картичка со потсетник за бременост .

- Да им обезбедат на пациентите Водич за пациент/легувател .
- Жените во репродуктивен период треба да добијат и картичка со потсетување за бременост .
- Проучете ги информациите за препишување на сипонимод .
- Информирајте ги пациентите за важноста од пријавување на несаканите реакции кај главниот лекар или кај посетителот на .

## Шема за започнување на третманот

Почетокот на третманот со лекот **Mayzent** доведува до минливо намалување на срцевиот ритам. Затоа, потребен е 5-дневен распоред на титрација пред да се постигне доза на одржување од 2 mg еднаш дневно, почнувајќи од 6-тиот ден па натаму (видете ја сликата). Кај пациенти со генотип CYP2C9\*1\*3 или CYP2C9\*2\*3, препорачаната доза на одржување е 1 mg еднаш дневно (почнувајќи од 6-тиот ден). Дозите на титрација и дозите на одржување може да се земаат со или без храна.

1. ден	2. ден	3. ден	4. ден	5. ден	6. ден
 1x 0.25 mg еднаш на ден	 1x 0.25 mg еднаш на ден	 2 x 0.25 mg еднаш на ден	 3 x 0.25 mg еднаш на ден	 5 x 0.25 mg еднаш на ден	Доза на одржување  1 x 2 mg еднаш на ден По ден <hr/>  1 x 1 mg еднаш на ден ИЛИ  4 x 0.25 mg еднаш на ден

### Важни информации

Ако титрациската доза се пропушти на кој било ден во првите 6 дена од третманот, повторете го режимот на титрирање со нов пакет за титрација. Слично, ако третманот (дозата на одржување) се прекине 4 или повеќе последователни дена, мора да се започне повторно со нов пакет за титрација.

\* Дозата на одржување зависи од резултатите од генотипскиот тест на пациентот

**Започнување на третманот: препораки за пациенти со претходно постоечки одредени срцеви заболувања**

**Mayzent** предизвикува привремено намалување на срцевиот ритам и може да предизвика привремени задоцнувања во спроводливоста на AV по почетокот на третманот. Започнувањето на третманот со фазата на титрирање обично е добро толерирано кај повеќето пациенти.

Пациенти со :

- синусна брадикардија (срцев ритам <55 отчукувања во минута),
- AV блок од прв или втор степен [Mobitz тип I] или
- миокарден инфаркт (MI) или историја на срцева слабост (пациенти со NYHA класа I и II), ако не е контраиндицирана

Потребно е да се следат знаците и симптомите на брадикардија во период од 6 часа по првата доза на сипонимод. Се препорачуваат мерења на витални знаци и ЕКГ пред и 6 часа по првата доза. Ако е потребно, намалувањето на срцевиот ритам предизвикано од сипонимод може да се врати со парентерални дози на атропин или изопреналин.

Направете мерење на почетниот ЕКГ и крвен притисок (СТ)

Пациентот треба да ја земе првата титрациска доза

Следете пациенти со кардиоваскуларен ризик најмалку 6 часа со проверки на срцев ритам и крвен притисок  
 ЕКГ мерењата се препорачуваат пред дозирање и на крајот од периодот на набљудување



- Дали пациентите развиле брадиаритмија по дозирање или симптоми поврзани со проводливост?

▼  
НЕ

▶ Да

Започнете со правилно згрижување. Продолжете со следење додека симптомите/наодите не се повлечат.

- Дали пациентот имал потреба од фармаколошка интервенција во било кое време за време на периодот на следење?

▼  
НЕ

▶ Да

Следете преку ноќ во медицинска установа. По втората доза на Mayzent, потребно е да се повтори мониторингот како со првата доза.



На крајот од 6- часовниот следен период, се прикажа ЕКГ

- новоформиран AV блок од втора или  
 повисока диплома? QTc интервал  $\geq 500$  msec?



НЕ

▶ Да

Започнете со правилно отстранување. Продолжете со следење додека симптомите/наодите не се повлечат. Ако е потребна фармаколошка интервенција, продолжете со следење преку ноќ и повторете го следењето од 6 часа по втората доза.



- На крајот од 6- часовниот период на следење, дали срцевиот ритам е најнизок од првата доза?



▶ Да

Продолжи го следењето уште најмалку 2 часа и додека срцевиот ритам не се зголеми.



Следењето на првата доза е завршено

Оваа процедура за следење на првата доза треба да се повтори кај овие пациенти во случај на :

- пропуштени дози за титрирање на кој било ден во првите 6 дена
- привремено прекинување на третманот за  $\geq 4$  последователни дена за време на фазата на одржување

\* Пациенти кои имале инфаркт или срцева слабост во последните 6 месеци не треба да се лекуваат со сипонимод .

### За време на третманот

- Се препорачува да се изврши офталмолошка проценка 3– 4 месеци по почетокот на третманот.
  - › Периодично извршувајте офталмолошки евалуации кај пациенти со дијабетес , увеитис или историја на ретинални нарушувања .
  - › Советувајте пациентите да пријавуваат какви било визуелни нарушувања во секое време за време на третманот .
- Се препорачува целосните крвни слики да се проценуваат 3-4 месеци по почетокот на третманот и најмалку еднаш годишно потоа , како и во случај на знаци на инфекција .
  - › Ако апсолутниот број на лимфоцити е  $< 0.2 \times 10^9/l$ , намалете ја дозата на сипонимод на 1 mg.
  - › Ако апсолутниот број на лимфоцити  $< 0.2 \times 10^9/l$  кај пациент кој веќе прима сипонимод 1 mg, привремено прекинете го третманот со сипонимод додека нивото не достигне  $0.6 \times 10^9/l$ .
- Внимателно следете ги пациентите за можни знаци и симптоми на инфекции :
  - › Веднаш да се изврши дијагностичка евалуација кај пациенти со симптоми и знаци што укажуваат на енцефалитис , менингитис или менингоенцефалитис ; третманот со сипонимод треба да се прекине додека болеста не се исклучи ; доколку се дијагностицира инфекција , треба да се започне соодветен третман .
  - › Случаи на инфекција со херпес вирус (вклучувајќи случаи на менингитис или менингоенцефалитис предизвикани од вируси варицела зостер) се појавиле со сипонимод во било кое време за време на третманот .
  - › Пријавени се случаи на криптокочен менингитис (КМ) покрај сипонимодот .
  - › Случаи на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) се пријавени со модулатори на S1P рецепторите , вклучувајќи сипонимод , и други терапии за МС . Лекарите треба да обрнат внимание на клиничките симптоми (на пр . слабост , промени во видот, нови / влошувачки симптоми на МС) или на МРИ наоди кои сугерираат на ПМЛ . Ако се сомнева на ПМЛ , третманот треба да се прекине додека не се исклучи ПМЛ. Ако ПМЛ се потврди , третманот со сипонимод треба да се прекине. Инфламаторен синдром на имунолошка реконституција (IGRE) Синдромот на воспалителен систем на имунолошката реконституција (IRIS) е пријавен кај пациенти третирани со модулатори на сфингозин -1- фосфат (S1P) рецептори , вклучувајќи сипонимод , кои развиле PML и потоа го прекинале третманот . Кај пациенти со PML, IRIS, обично се јавува во рок од неколку недели до месеци по прекинот на терапијата со модулатор на S1P рецепторите . Треба да се спроведе следење за можен развој на IRIS и соодветен третман на поврзаното воспаление .
- Треба да се внимава со истовремена терапија со антинеопластични , имуномодулаторни или имunosупресивни терапии (вклучувајќи кортикостероиди) поради ризикот од адитивни ефекти врз имунолошкиот систем .
- Внимавајте на малигнитети на кожата за време на третманот со сипонимод .
  - › Правете кожен преглед на секои 6 до 12 месеци , земајќи ја предвид клиничката проценка .
  - › За подолг период на третман , треба редовно да се вршат детални прегледи на кожата . Пациентите треба да бидат упатени кај дерматолог доколку се забележат сомнителни лезии .
  - › Предупредете ги пациентите да не се изложуваат на сончева светлина без заштита .
  - › Пациентите не треба да примаат истовремена UV-B фототерапија или PUVA фотохемотерапија .
- Во случај пациентот да развие неочекувани невролошки или психијатриски симптоми / знаци или забрзано невролошко влошување , веднаш закажете целосен физички и невролошки преглед и размислете за МРИ .
- Пациентите кои развиваат симптоми што сугерираат на хепатично оштетување треба да ги проверат

ензимите на црниот дроб . Прекинете ја употребата ако се потврди значително оштетување на црниот дроб .

- Редовно информирајте ги жените за потенцијалот за раѓање деца за сериозните ризици од сипонимодите за фетусот .
- Жените со потенцијал за раѓање деца мора да користат ефективна контрацепција за време на третманот и најмалку 10 дена по прекилот на сипонимодот .
- Прекинете го третманот ако пациентката забремени или планира да забремени .
  - › Сипонимодот треба да се прекине најмалку 10 дена пред да се планира бременоста . При прекинување на терапијата со сипонимод поради планирање на бременоста , треба да се земе предвид можен повторувачки напад на болеста .
  - › Советувајте го пациентот во случај на принудна бременост . Ако жената забремени за време на третманот , треба да биде известена за сериозните ризици за фетусот и да се извршат ултразвучни прегледи .
- Во случај бременоста да се случи за време на третманот со сипонимод или во рок од 10 дена по прекилот на третманот со сипонимод, Ве молиме веднаш пријавете го ова до носителот на одобрение за ставање на лек во промет во Р. Северна Македонија, Новартис Фарма Сервисис АГ Претставништво во Република Македонија – Скопје на е-пошта [suzana.trenchevska@novartis.com](mailto:suzana.trenchevska@novartis.com) или како што е опишано во делот **Пријавување на несакани реакции** на последната страница од оваа листа, без оглед на негативните исходи што се забележани.

### По прекилот на третманот

- Повторете го распоредот на титрирање со нов пакет за титрирање ако третманот е прекинат по грешка и :
  - › Доза на титрирање се пропушта на кој било ден во првите 6 дена
  - › Третманот се прекинува  $\geq 4$  последователни дена за време на фазата на одржување
  - › Следењето по првата доза кај специфични пациенти ( пациенти со синусна брадикардија (HR <55 bpm), AV блок од степен I или II степен , или инфаркт или историја на срцева слабост ) исто така ќе треба да се повтори како и на почетокот .
- По прекилот на третманот , сипонимодот останува во крвта до 10 дена .
  - › Преземете мерки на претпазливост при започнување на други терапии во овој период поради ризикот од адитивни ефекти .
- Ако сипонимодот се прекине , треба да се разгледа враќање на висока активност на болеста и пациентот треба да се следи соодветно .
- Советувајте пациентите веднаш да пријават знаци и симптоми на инфекција и до еден месец по прекилот на третманот .
- Советувајте ги пациентите за потребата од користење ефективна контрацепција најмалку 10 дена по прекилот на третманот. Во случај бременоста да се случи за време на третманот со сипонимод, Ве молиме веднаш пријавете го ова кај Вашиот лекар или кај или кај одговорното лице за фармаковигиланца на носителот на одобрение за ставање на лек во промет во Р. Северна Македонија, Новартис Фарма Сервисис АГ Претставништво во Република Македонија – Скопје, Сузана Тренчевска на тел. 078 363 882 и е-пошта: [suzana.trenchevska@novartis.com](mailto:suzana.trenchevska@novartis.com).
- Производителот Novartis воведо програма за интензивно следење на резултатите од бременоста (PRIM) за собирање информации за бременоста кај пациенти изложени на MAYZENT® непосредно пред или за време на бременоста и резултатите од бременоста 12 месеци по породувањето.

### Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж на несакано дејство на лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Дополнително несаканите реакции можете да ги пријавите и кај носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:

Новартис Фарма Сервисис АГ, Претставништво Р. Северна Македонија, Скопје

Бул. Партизански одреди 15А, 2-14, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Контакт: Сузана Тренчевска

Одговорно лице за фармаковигиланца

тел. 078 363 882

е-пошта: [suzana.trenchevska@novartis.com](mailto:suzana.trenchevska@novartis.com)