

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

MAYZENT®

0,25 mg, 1 mg a 2 mg potahované tablety (siponimodum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kontrolní seznam k léčbě přípravkem MAYZENT®

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: **sukl.gov.cz/nezadouciucinky**. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 49/48, Praha 10, 100 00, e-mail: **farmakovigilance@sukl.gov.cz**.

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu:

Novartis s.r.o., Gemini, budova B
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4,
tel.: +420 225 772 111
e-mail: **safety.cz@novartis.com**

Dříve než přípravek MAYZENT® předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Obsah

Úvodní informace.....	5
Důležité informace pro výběr pacientů.....	5
• Kontraindikace pro pacienty.....	5
• Nedoporučuje se.....	5
Doporučení při léčbě přípravkem MAYZENT®.....	6
• Před zahájením léčby.....	6
• Harmonogram zahájení léčby.....	7
• Zahájení léčby: Bradyarytmie.....	7
• Během léčby.....	9
• Po ukončení léčby.....	10
Další informace.....	10

Úvodní informace

Tato příručka poskytuje základní informace o nejdůležitějších rizicích spojených s léčbou přípravkem MAYZENT® a o opatřeních nezbytných k minimalizaci těchto rizik.

Zároveň byly jako součást plánu na minimalizaci rizik připraveny také Příručka pro pacienty a opatrovníky a karta pro pacientky v plodném věku („Těhotenská karta pacientky“), které mohou být použity jako zdroj informací pro diskusi s pacientem.

Důležité informace pro výběr pacientů

Kontraindikace pro pacienty

- jsou přecitlivělí na léčivou látku, a nebo arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku,
- trpí syndromem imunodeficiency,
- mají v anamnéze progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) nebo kryptokokovou meningitidu (CM),
- mají aktivní maligní onemocnění,
- mají těžké poškození jater (Child-Pugh třída C),
- v předchozích 6 měsících prodělali infarkt myokardu (MI), nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu / tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání (vyžadující hospitalizaci) nebo srdeční selhání třídy III/IV podle New York Heart Association (NYHA),
- mají v anamnéze atrioventrikulární (AV) blokádu druhého stupně typu Mobitz II, AV blokádu třetího stupně, sinoatriální srdeční blok nebo sick sinus syndrom, pokud nemají implantovaný kardiostimulátor,
- mají homozygotní genotyp CYP 2 C 9 * 3 (CYP2C9*3*3) (tzv. slabí metabolizéři),
- otěhotní nebo jsou ženami, které by mohly otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci.

Nedoporučuje se

Léčbu zvažte až po provedení analýzy rizik a přínosů a po konzultaci s kardiologem, abyste určili nejvhodnější strategii monitorování a před zahájením terapie možnost přechodu na lék, který nesnižuje srdeční frekvenci.

Pacienti:

- se symptomatickou bradykardií nebo rekurtní synkopou v anamnéze,
- s nekontrolovanou hypertenzí,
- s těžkou neléčenou spánkovou apnoe,
- s prodloužením QTc > 500 ms,
- kteří užívají při zahájení léčby tyto léčivé látky:
 - antiarytmika třídy Ia (chinidin, prokainamid) nebo III (amiodaron, sotalol),
 - blokátory vápníkových kanálů (např. verapamil, diltiazem),
 - další léky (např. ivabradin nebo digoxin), o kterých je známo, že snižují tepovou frekvenci.

Doporučení při léčbě přípravkem MAYZENT®

Před zahájením léčby

- ☐ Zajistěte výběr pacientů podle kontraindikací a doporučení.
- ☐ Určete genotyp CYP2C9 pacienta ke stanovení správné udržovací dávky Genotypizaci lze provést ze vzorku DNA získaného z krve nebo slin (bukálním výtěrem) pomocí Sangerova sekvenování nebo metod založených na PCR k identifikaci variančních alel pro CYP2C9 *2 a *3.
 - Pacientům s genotypem CYP2C9*3*3 se přípravek MAYZENT® nemá podávat.
 - Pacienti s genotypem CYP2C9*1*3 nebo CYP2C9*2*3 by měli dostávat udržovací dávku 1 mg (následně po titračním schématu).
 - Všichni ostatní pacienti (CYP2C9*1*1, *1*2, *2*2) mohou dostávat 2 mg (následně po titračním schématu).
- ☐ Zkontrolujte vitální funkce a proveďte základní elektrokardiografické vyšetření (EKG) u pacientů, kteří mají v anamnéze sinusovou bradykardii (tepová frekvence [TF] < 55 tepů za minutu), AV blokádu prvního nebo druhého stupně (typ Mobitz I) nebo IM nebo srdeční selhání v anamnéze.
- ☐ U starších pacientů s vícečetnými komorbiditami nebo pokročilým onemocněním / postižením (vzhledem k možnému zvýšenému riziku příhod, jako jsou infekce nebo bradyarytmie během zahájení léčby) je třeba postupovat opatrně.
- ☐ Ověřte recentní výsledky kompletního krevního obrazu a testů jaterních funkcí (např. během posledních 6 měsíců nebo po ukončení předchozí terapie).
- ☐ Nezahajujte léčbu u pacientů se závažnou aktivní infekcí, dokud infekce neodezní.
- ☐ Buďte opatrní, pokud jsou pacienti současně léčeni antineoplastickými, imunomodulačními nebo imunosupresivními terapiemi (včetně kortikosteroidů) kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém.
- ☐ Poučte pacienty, aby během léčby okamžitě hlásili známky a příznaky infekcí.
- ☐ Zkontrolujte stav protilátek proti viru varicella zoster (VZV) u pacientů, kteří nemají v anamnéze plané neštovice potvrzené zdravotnickým pracovníkem nebo zdokumentovaný kompletní cyklus očkování proti planým neštovicím. Pokud bude hladina protilátek negativní, doporučuje se kompletní cyklus očkování s použitím vakcíny proti planým neštovicím a zahájení léčby by mělo být odloženo o 1 měsíc, aby se dosáhlo plného účinku vakcinace.
- ☐ Poučte pacienty, aby hlásili poruchy zraku kdykoli během léčby.
- ☐ Před zahájením léčby u pacientů s diabetes mellitus, uveitidou nebo základním / souběžným onemocněním sítnice proveďte oftalmologické vyšetření.
- ☐ Proveďte kožní vyšetření a dávejte pozor na malignity kůže.
- ☐ Nezačínajte léčbu u pacientů s makulárním edémem, dokud nedojde k ústupu.
- ☐ Před zahájením léčby u žen, které by mohly otěhotnět, je vyžadován negativní výsledek těhotenského testu a test se musí opakovat v vhodných intervalech.
- ☐ Poučte ženy ohledně závažných rizik přípravku MAYZENT® pro plod a nutnosti používání účinné antikoncepce během léčby a nejméně 10 dní po ukončení léčby s pomocí Karty pro pacientky, které by mohly otěhotnět a předejte jim tuto kartu.
- ☐ **Poskytněte pacientům Příručku pro pacienty a opatrovníky.**
- ☐ **Seznamte se se Souhrnem údajů o přípravku. Webová stránka: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leviv.html#/.**

Harmonogram zahájení léčby

Zahájení léčby přípravkem MAYZENT® vede k přechodnému snížení tepové frekvence. Z tohoto důvodu je zapotřebí dodržet harmonogram pětidenní titrace, umožňující dosáhnout udržovací dávky 2 mg jednou denně počínaje 6. dnem léčby (viz obrázek). Pacientům bude předáno titrační balení obsahující

12 potahovaných tablet v pouzdře. U pacientů s genotypem CYP2C9*1*3 nebo CYP2C9*2*3 je doporučena udržovací dávka 1 mg jednou denně (počínaje 6. dnem). Titrační a udržovací dávky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Den 1	Den 2	Den 3	Den 4	Den 5	Den 6
1x 0,25 mg jednou denně	1x 0,25 mg jednou denně	2x 0,25 mg jednou denně	3x 0,25 mg jednou denně	5x 0,25 mg jednou denně	1x 2 mg jednou denně NEBO** 1x 1 mg jednou denně

** Udržovací dávka závisí na výsledcích genotypizačního testu pacienta.

Důležité informace

V případě vynechání dávky kterýkoli den během prvních 6 dnů léčby opakujte plán titrace s použitím nového titračního balení. Podobně musí být léčba znovu zahájena s novým titračním balením, pokud byla léčba (udržovací dávka) přerušena na 4 nebo více po sobě jdoucích dní.

Zahájení léčby: Bradyarytmie

Přípravek MAYZENT® způsobuje

- přechodné snížení tepové frekvence
- nepřímé prodloužení AV vedení

Sledujte 6 hod po první dávce pacienty s následujícími stavy:

- sinusová bradykardie (tepová frekvence < 55 tepů za minutu),
- AV blokáda prvního nebo druhého stupně [Mobitzova typu I]
- anamnéza infarktu myokardu (MI) před více než 6 měsíci
- srdeční selhání (pacienti s NYHA I a II)

Provádějte: stanovení vitálních funkcí každou hodinu a EKG vyšetření před podáním dávky a 6 hodin po podání dávky.

Pokles tepové frekvence lze zvrátit parenterálními dávkami atropinu nebo isoprenalinu.

*Pacienti, kteří prodělali IM nebo srdeční selhání během posledních 6 měsíců, by neměli být přípravkem MAYZENT® léčeni.

	☐ Provedte základní EKG vyšetření a stanovení krevního tlaku (TK).	
	☐ Pacient užije první titrační dávku.	
	☐ Monitorujte pacienty s kardiovaskulárním rizikem po dobu minimálně 6 hodin, a přitom kontrolujte puls a TK každou hodinu.	
	☐ Došlo u pacienta po podání dávky k rozvoji bradyarytmie nebo příznaků souvisejících s vedením?	☐ ANO Zahajte vhodný postup. Pokračujte v pozorování, dokud nálezy neodezní.
	NE	
	☐ Potřeboval pacient farmakologickou intervenci kdykoli během monitorovacího období?	☐ ANO Sledujte pacienta přes noc ve zdravotnickém zařízení. Sledování jako u první dávky by se mělo zopakovat i po druhé dávce přípravku MAYZENT®.
	NE	
	Prokázalo EKG vyšetření na konci 6hodinového monitorovacího období:	☐ ANO Zahajte vhodný postup. Pokračujte v pozorování, dokud nálezy neodezní.
	☐ nově vzniklou AV blokádu druhého nebo vyššího stupně?	Je-li zapotřebí farmakologická intervence, pokračujte ve sledování přes noc a zopakujte 6hodinové sledování.
	☐ hodnotu QTc ≥ 500 msec?	
	NE	
	☐ Byla tepová frekvence na konci 6hodinového sledování nejnižší od podání první dávky?	☐ ANO Prodlužte monitorování, dokud se tepová frekvence nezvýší, ale nejméně o další 2 hodiny.
	NE	
Monitorování po první dávce je dokončeno.		Výše uvedený postup monitorování po první dávce by se měl opakovat v případě, že: pacient vynechá titrační dávku jakýkoli den během prvních 6 dnů, se léčba během udržovací fáze na ≥ 4 po sobě jdoucích dny přeruší.

Během léčby

- ☐ Oftalmologické vyšetření 3–4 měsíců po zahájení léčby
 - U pacientů s diabetem mellitus, uveitidou nebo poruchami sítnice v anamnéze provádějte oční vyšetření pravidelně.
 - Poučte pacienty, že mají během léčby hlásit veškeré poruchy vidění.
- ☐ Vyšetření celkového krevního obrazu 3–4 měsíce po zahájení léčby.

Následně – krevní obraz 1x ročně a vždy v případě známek infekce.

 - Pokud je absolutní počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9 /L$ snižte dávku na 1 mg.
 - Pokud je u pacienta s dávkou 1 mg absolutní počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9 /L$, dočasně pozastavte léčbu siponimodem dokud hodnoty nedosáhnou alespoň $0,6 \times 10^9 /L$. Pak můžete zvážit léčbu znovu nasadit.
- ☐ Pečlivě sledujte pacienty z hlediska známek a symptomů infekce
 - U pacientů s příznaky a známkami encefalitidy, meningitidy nebo meningoencefalitidy je třeba okamžitě provést diagnostické vyšetření; léčba siponimodem musí být pozastavena až do vyloučení diagnózy; v případě potvrzení diagnózy infekce je třeba zahájit vhodnou léčbu.
 - Během všech fází léčby siponimodem byly pozorovány případy herpetické virové infekce (včetně případů meningitidy nebo meningoencefalitidy vyvolané virem varicella zoster).
 - Během léčby siponimodem byly hlášeny případy kryptokokové meningitidy (CM).
 - Byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u modulatorů S1P receptoru včetně siponimodu a dalších léčivých přípravků pro léčbu RS. Lékaři musí pečlivě sledovat možné klinické příznaky (např. slabost, změny vidění, nové/zhoršující se příznaky RS) nebo nálezy na MRI naznačující možnost rozvoje PML. V případě podezření na PML by měla být léčba přerušena, dokud nedojde k vyloučení diagnózy PML. V případě potvrzení diagnózy PLM, má být léčba siponimodem ukončena.

- U pacientů léčených modulatory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), včetně siponimodu, u nichž se vyvinula PML a kteří následně léčbu ukončili, byl hlášen imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS). Doba do nástupu IRIS u pacientů s PML byla obvykle týdny až měsíce po vysazení modulatoru receptoru S1P. Musí být provedeno monitorování rozvoje IRIS a zajištěna vhodná léčba souvisejícího zánětu.
- ☐ Při současném podávání antineoplastických, imunomodulačních nebo imunosupresivních terapií (včetně kortikosteroidů) buďte opatrní kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém.
- ☐ Poučte pacienty, aby během léčby siponimodem a až do jednoho měsíce po jejím ukončení okamžitě hlásili příznaky infekce předepisujícímu lékaři.
- ☐ Při léčbě siponimodem dávejte pozor na malignitu kůže.
 - Kožní vyšetření provádějte každých 6 až 12 měsíců s přihlédnutím ke klinickému posouzení. Pokud jsou zjištěny podezřelé léze, měli by být pacienti odesláni k dermatologovi.
 - Při dlouhodobější léčbě je třeba provádět pravidelné pečlivé kožní vyšetření. Pokud jsou zjištěny podezřelé kožní léze, je nutné pacienta odeslat na kontrolu k dermatologovi.
 - Pacienti by neměli souběžně podstupovat fototerapii zářením UV-B ani fotochemoterapii PUVA.
- ☐ Pokud se u pacienta objeví jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky/ známky nebo zrychlené neurologické zhoršení, neprodleně naplánujte kompletní vyšetření včetně neurologických a zvažte MR.
- ☐ Pokud se u pacientů objeví příznaky naznačující jaterní dysfunkci, vyžádejte si kontrolu jaterních enzymů. Pokud se potvrdí významné poškození jater, přerušete léčbu.
- ☐ Pravidelně informujte ženy, které by mohly otěhotnět o závažných rizicích přípravku MAYZENT® pro plod.

☐ Ukončete léčbu, pokud pacientka otěhotní nebo plánuje otěhotnění.

- Léčba má být ukončena nejméně 10 dní před plánovaným otěhotněním. Při ukončení léčby je třeba zvážit možný návrat aktivity daného onemocnění.

Poučte pacientku pro případ neplánovaného těhotenství. V případě otěhotnění během léčby musí být pacientka poučena o možných závažných rizicích pro plod a měla by podstoupit ultrasonografické vyšetření.

Pokud dojde k otěhotnění během léčby nebo během 10 dní po ukončení léčby přípravkem MAYZENT®, bez ohledu na to, zda léčba byla či nebyla spojena s nežádoucími příhodami, informujte společnost Novartis telefonicky +420 225 772 111 nebo prostřednictvím e-mailu: **safety.cz@novartis.com**.

Společnost Novartis zavedla **PR**egnancy **outcomes Intensive Monitoring (PRIM)**, což je program intenzivního sledování na bázi registru, který zaznamenává informace o těhotenství u pacientek vystavených přípravku MAYZENT® bezprostředně před otěhotněním nebo během těhotenství a o stavu kojence do 12 měsíců po porodu.

Po ukončení léčby

☐ Zopakujte titraci podle schématu s použitím nového titračního balení, pokud byla léčba chybně přerušena a:

- pacient vynechá titrační dávku v jakýkoli den během prvních 6 dnů v případě přerušení > 24 hodin nebo
- je léčba přerušena během udržovací fáze na ≥ 4 po sobě jdoucí dny

☐ U určitých pacientů (pacienti se sinusovou bradykardií (HR < 55 tepů za minutu), AV bloádou prvního nebo druhého stupně nebo s výskytem IM nebo srdečního selhání v anamnéze) bude rovněž nutné zopakovat sledování po podání první dávky jako při zahájení léčby. Po ukončení léčby zůstává přípravek MAYZENT® v krvi až po dobu 10 dní.

☐ Pokud je léčba siponimodem ukončena, měla by být zvážena možnost návratu vysoké aktivity onemocnění a pacient by měl být odpovídajícím způsobem sledován.

☐ Poučte pacienty, že mají svému ošetřujícímu lékaři okamžitě hlásit příznaky a projevy infekce během léčby a až do jednoho měsíce po jejím ukončení.

Další informace

Podrobnější pokyny k přípravku MAYZENT® jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). SPC, Příručka pro pacienty a opatrovníky, Karta pro pacientky v plodném věku a Souhrn doporučení pro lékaře jsou k dispozici na stránkách **https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/**.

