RISICOMINIMALISATIE-MATERIAAL VOOR ZORGVERLENERS OVER DE RISICO'S VAN SIPONIMOD

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van siponimod te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Versie 5, november 2025

Siponimod 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.

Samenvatting

- Het gebruik van siponimod kan mogelijk gevolgen hebben voor de veiligheid op lange termijn bij sterk vertraagde metaboliseerders van CYP2C9. Meer informatie over de genotypering en de bepaling van de onderhoudsdosis staat beschreven in dit materiaal.
- Het gebruik van siponimod verhoogt het risico op bradyaritmie en onregelmatige hartslag bij start van de behandeling. Aanbevelingen voor de cardiovasculaire monitoring bij de eerste dosis en wanneer verlengde monitoring noodzakelijk is worden in dit materiaal weergegeven.
- De effecten van siponimod op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen. Periodiek bepalen van een compleet bloedbeeld (CBC) vóór en tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk verschijnselen en klachten van infecties te melden tijdens en tot 1 maand na de behandeling met siponimod. Aanbevelingen voor controle of in het geval van verschijnselen van infecties, zoals cryptokokkenmeningitis, herpesvirusinfectie, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (IRIS) of varicellazostervirus-infectie en met betrekking tot vaccinaties staan in dit materiaal beschreven.
- Het wordt aanbevolen om waakzaam te zijn voor huidkanker. Patiënten moeten zorgvuldig gemonitord worden. Overwegingen en maatregelen staan beschreven in dit materiaal.
- Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld. Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij risicogroepen en staat beschreven in dit materiaal.
- Verhoging van leverenzymen is gemeld. Aanbevelingen voor de controle van de leverfunctie wordt in dit materiaal beschreven.
- Gebruik siponimod niet tijdens de zwangerschap.
- Sluit zwangerschap uit met een negatieve zwangerschapstest voordat de behandeling wordt gestart en ook met passende tussenpozen tijdens de behandeling.
- Vanwege het teratogeen risico van siponimod is er noodzaak om vrouwen die zwanger kunnen worden en/of verzorgers, te adviseren over:
    - het ernstige risico voor de foetus en
    - de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
    - stop de behandeling met siponimod ten minste 10 dagen tevoren als een patiënte zwanger wil worden.
- Alertheid is geboden
    - bij convulsies tijdens de behandeling
    - bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit
    - op de mogelijkheid van heroptreden van uitzonderlijk hoge ziekteactiviteit na het stoppen van de behandeling.

Er is extra materiaal voor de patiënt en/of verzorgers van de patiënt en voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal vóór aanvang van de behandeling aan de patiënt of verzorgers mee te geven.

Siponimod is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's, soja of voor een van de hulpstoffen.
- Bekend immunodeficiëntiesyndroom.
- Voorgeschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie of cryptokokkenmeningitis.
- Bekende actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).
- 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 in de voorgaande 6 maanden.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, sinoatriaal hartblok of sicksinussyndroom (bij patiënten die geen pacemaker dragen).
- Een homozygoot CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) genotype (sterk vertraagde metaboliseerder).
- Zwangere vrouwen
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Aanbevelingen voorafgaand aan de start van de behandeling met siponimod:

- Laat vóór de start van de behandeling genotypering uitvoeren voor CYP2C9 om de onderhoudsdosis voor siponimod te kunnen bepalen.
- Voer controle van vitale lichaamsfuncties en ECG uit bij patiënten met bepaalde reeds bestaande hartaandoeningen.
- Controleer op aanwezigheid van antilichamen tegen het varicellazostervirus (VZV) bij patiënten die geen waterpokken of geen eerdere VZV-vaccinatie hebben gehad. Overweeg vaccinatie bij een negatief resultaat en stel vervolgens de behandeling met siponimod met 1 maand uit.
- Voer een compleet bloedbeeld (CBC) uit maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start of na het stopzetten van een eerdere behandeling.
- Vermijd het gelijktijdig gebruik van antineoplastische, immuunmodulerende of immuunsuppressieve therapieën vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem.
- Stel de start van de behandeling met siponimod uit bij patiënten die lijden aan een ernstige actieve infectie tot deze is verdwenen.
- Laat oogheelkundige beoordeling plaatsvinden bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of een onderliggende/gelijktijdige retina aandoening.
- Start geen siponimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem totdat de aandoening verholpen is.
- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast en herhaal dit met passende tussenpozen.
- Informeer vrouwen in de vruchtbare leeftijd aan de hand van de siponimod "Zwangerschapsinformatie voor patiënten" over de risico's van siponimod voor de foetus en de noodzaak effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 10 dagen na de behandeling met siponimod.
- Overhandig de siponimod "Zwangerschapsinformatie voor patiënten" aan iedere vrouw die zwanger kan worden en die siponimod krijgt voorgeschreven of aan de verzorgers. Neem de brochure samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met siponimod begrijpen.

- Voer een leverfunctietest uit maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling.
- Overhandig en bespreek de informatiebrochure(s) voor de patiënt of verzorgers van de patiënt en controleer of zij de informatie begrepen hebben.

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

Patiënten die homozygoot zijn voor CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 genotype: ongeveer 0,3 tot 0,4% van de populatie) mogen niet met siponimod behandeld worden. Het gebruik van siponimod bij deze patiënten leidt tot aanzienlijk verhoogde plasmawaarden van siponimod.

- 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 (wangslijmvlies).
    - 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.
- Stel de onderhoudsdosis van 1 mg in bij patiënten met genotypen CYP2C9*2*3 of *1*3.

Bradyaritmie (inclusief geleidingsdefecten) tijdens de start van de behandeling

Vóór aanvang van de behandeling

Bij de start van de behandeling kan siponimod een voorbijgaand asymptomatische verlaging van de hartslag veroorzaken die gepaard kan gaan met atrioventriculaire (AV) geleidingsvertraging.

Siponimod wordt niet aanbevolen bij patiënten met:

- QTc-verlenging > 500 msec
- Ernstige onbehandelde slaapapneu
- Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie
- Voorgeschiedenis van terugkerende syncope
- Ongecontroleerde hypertensie

Behandeling met siponimod wordt ook niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig antiaritmica klasse Ia (zoals kinidine, procaïnamide) of klasse III (zoals amiodaron, sotalol), calciumkanaalblokkers (zoals verapamil, diltiazem) en andere geneesmiddelen (zoals ivabradine of digoxine) waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen gebruiken, vanwege het risico op additieve effecten.

Behandeling met siponimod dient voor deze patiënten alleen te worden overwogen, indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Advies van een cardioloog dient te worden gezocht betreffende de omzetting naar geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen of, indien niet mogelijk, om geschikte monitoring te bepalen. Verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht wordt aanbevolen.

Dosering bij 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 ECG uit bij patiënten met sinusbradycardie (hartslag < 55 bpm), voorgeschiedenis van eerste- of tweedegraads 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 siponimod op klachten en verschijnselen van bradycardie.
- Neem een ECG af aan het eind van de monitoringsperiode van 6 uur.
- Indien nodig, kan de afname van de hartslag, geïnduceerd door siponimod, 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 toeneemt.
- 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 siponimod.
- Passende behandeling dient te worden ingesteld en observatie dient te worden voortgezet tot de symptomen/bevindingen zijn verdwenen als zich de volgende voorvallen voordoen:
  a. Nieuwe start van derdegraads AV-blok op elk willekeurig moment
  b. 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.

Infecties, zoals reactivering van varicella zoster, reactivering van andere virusinfecties, progressieve multifocale leuko-encefalopathie en andere zeldzame opportunistische infecties

Siponimod geeft een reversibele dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere bloedlymfocyten tot 20-30% van de uitgangswaarden, wat bijdraagt aan de effectiviteit. De lymfocytenreductie is het gevolg van de selectieve isolatie van de lymfocyten in het lymfeweefsel, en niet een absolute vermindering. De effector geheugen T-cellen, belangrijk voor de immuunbewaking, blijven in de perifere circulatie. De effecten van siponimod op het

immuunsysteem kunnen het risico op infecties, met inbegrip van ernstige infecties, verhogen. Om dit risico te beperken wordt het volgende aanbevolen:

- Periodiek bepalen van het CBC 3-4 maanden na de start van de behandeling en minstens jaarlijks daarna, en in geval van verschijnselen van infectie.
    - Een bevestigd absoluut lymfocytenaantal < 0,2 x 10^9/l moet leiden tot een dosisverlaging tot 1 mg, omdat in klinische studies de dosis siponimod verlaagd werd bij patiënten met absolute aantallen lymfocyten < 0,2 x 10^9/l.
    - Bevestigde absolute aantallen lymfocyten < 0,2 x 10^9/l bij een patiënt die al siponimod 1 mg krijgt, dient te leiden tot onderbreking van de behandeling met siponimod. Wanneer een lymfocytenaantal van 0,6 x 10^9/l wordt bereikt, kan herstart van siponimod overwogen worden.
- Tijdens en na behandeling met siponimod dienen patiënten nauwkeurig te worden onderzocht op klachten en verschijnselen van infecties:
    - Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis moeten onmiddellijk diagnostisch worden onderzocht. De behandeling met siponimod moet worden uitgesteld totdat deze infecties zijn uitgesloten. Als een dergelijke infectie wordt vastgesteld, dan moet siponimod gestaakt worden en een passende behandeling gestart worden.
    - Gevallen van een herpesvirusinfectie (waaronder gevallen van meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door varicellazostervirussen) zijn op elk moment tijdens de behandeling met siponimod opgetreden.
    - Gevallen van cryptokokkenmeningitis (CM) zijn gemeld voor siponimod.
    - Gevallen van PML zijn gemeld voor S1P-receptormodulatoren, waaronder siponimod, en voor andere therapieën tegen multiple sclerose. Wanneer klinische symptomen (zoals zwakte, veranderingen in het gezichtsvermogen of nieuwe/verslechterende MS-symptomen) of MRI-bevindingen PML doen vermoeden, moet de behandeling worden gestaakt totdat PML is uitgesloten. Als PML bevestigd wordt, moet de behandeling met siponimod worden stopgezet.
    - Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren, waaronder siponimod, die PML ontwikkelden en vervolgens de behandeling staakten. De tijd tot aanvang van IRIS bij patiënten met PML was meestal weken tot maanden na stopzetting van de S1P-receptormodulator. Er moet worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS en de bijbehorende ontsteking moet op passende wijze worden behandeld.
- Tijdens en tot 4 weken na behandeling met siponimod kunnen vaccinaties minder effectief zijn. Het gebruik van levende afgezwakte vaccins kan een infectierisico met zich meebrengen en moet daarom worden vermeden.
- Instrueer patiënten om klachten en verschijnselen van infecties onmiddellijk aan hun arts te melden tijdens en tot 1 maand na de behandeling met siponimod. Onderbreking van de behandeling met siponimod moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt.
- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressieve (waaronder corticosteroïden), antineoplastische of immuunmodulerende geneesmiddelen moet worden vermeden vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem.

Huidkanker

Het immunosuppressieve effect van siponimod verhoogt ook het risico op het ontwikkelen van huidkanker.

- Wees alert op vormen van huidkanker (zoals basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en maligne melanoom) 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. Zorgvuldige huidonderzoeken moeten ook bij een langere behandelingsduur worden voortgezet.
- Verwijs patiënten 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.
- Patiënten mogen geen gelijktijdige fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Macula-oedeem

Macula-oedeem kwam voor bij 1,8% van de patiënten die siponimod gebruikten in klinische onderzoeken, overwegend in de eerste 3 tot 4 maanden van de therapie. Macula-oedeem verdween in de regel geheel of gedeeltelijk spontaan na het staken van de therapie. Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus lopen een verhoogd risico. Om het risico op geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem te beperken, wordt het volgende aanbevolen:

- Plan een oogheelkundig onderzoek voorafgaand aan de start van de behandeling en vervolgevaluaties tijdens de behandeling voor patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, uveïtis of onderliggende/gelijktijdige netvliesaandoening.
- Laat 3 tot 4 maanden na aanvang van de behandeling een oogheelkundig onderzoek uitvoeren bij alle patiënten voor een vroegtijdige detectie van visuele stoornissen ten gevolge van geneesmiddel-geïnduceerd macula-oedeem.
- Instrueer de patiënt dat visusstoornissen op elk moment gemeld moeten worden.
- Onderzoek bij klachten de fundus, inclusief de macula, en stop de behandeling als macula-oedeem wordt vastgesteld.

Reproductietoxiciteit

Siponimod is teratogeen. Het gebruik van siponimod is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en bij vrouwen die zwanger kunnen worden maar geen effectieve anticonceptie gebruiken. Het volgende wordt aanbevolen:

- Stel een negatief zwangerschapstestresultaat vast voorafgaand aan de start van de behandeling. Herhaal de test met passende tussenpozen.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden en moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met siponimod en gedurende ten minste 10 dagen na stopzetting van de behandeling.
- Informeer vrouwen die zwanger kunnen worden of verzorgers zowel vóór de start van de behandeling als regelmatig daarna over het ernstige risico van siponimod voor de foetus via de siponimod “Zwangerschapsinformatie voor patiënten”.
- Stop met siponimod indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling.
- Wanneer de siponimod-behandeling wordt gestopt vanwege een zwangerschap of voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit. Geef medisch advies met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling met siponimod en voer echografieën uit.
- Stop de behandeling met siponimod ten minste 10 dagen vóór het plannen van een zwangerschap.

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 088-04 52 243 te bellen of een email te sturen naar bijwerkingen.nederland@novartis.com, ongeacht de uitkomst.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de Teratologie Informatie Service (TIS), een onderdeel van Lareb.

Om de effecten van de blootstelling aan siponimod bij zwangere vrouwen met MS en bij baby's 12 maanden na de bevalling beter in kaart te brengen is er een intensieve monitoring voor zwangerschapsuitkomsten (*PRegnancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM) opgezet. Dit programma is gebaseerd op aanvullende geneesmiddelenbewakingsprocessen. Bij vragen kunt u contact opnemen met de afdeling Patient Safety van Novartis op telefoonnummer 088 04 52 243 of via bijwerkingen.nederland@novartis.com.

Leverfunctie

Tijdens de behandeling kunnen verhogingen van leverenzymen voorkomen. Het volgende wordt aanbevolen:

- Laat de leverenzymen controleren als patiënten symptomen ontwikkelen die kunnen wijzen op een gestoorde leverfunctie tijdens de behandeling met siponimod, zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia, uitslag met eosinofilie of geelzucht en/of donkere urine.
- Stop de behandeling bij vaststelling van significante leverbeschadiging.
- Adviseer patiënten om klachten of verschijnselen van een gestoorde leverfunctie te melden.

Ouderen met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit

Vanwege mogelijk verhoogde risico's op bijvoorbeeld infecties of bradyaritmische gebeurtenissen tijdens het begin van de behandeling is voorzichtigheid geboden bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten of gevorderde ziekte/invaliditeit.

Terugkeer van ziekteactiviteit

Als siponimod wordt stopgezet, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van hoge ziekteactiviteit overwogen te worden.

Onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen

In klinische studies zijn gevallen van convulsies gemeld bij het gebruik van siponimod. 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.

Informatie voor patiënten/verzorgers

Overhandig de folder voor de patiënt en/of verzorgers aan iedere patiënt die siponimod krijgt voorgeschreven of aan de verzorgers. Indien van toepassing, overhandig de siponimod "Zwangerschapsinformatie voor patiënten" aan iedere vrouw die zwanger kan worden en die siponimod krijgt voorgeschreven of aan de verzorgers. Neem de folder(s) samen met hen door om er zeker van te zijn dat zij de informatie met betrekking tot de behandeling met siponimod begrijpen.

U kunt extra materiaal opvragen bij het secretariaat van Novartis Pharma B.V. via telefoonnummer 088-04 52 100 of via info.nederland@novartis.com. Aanvullende informatie betreffende siponimod is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/mayzent of via het scannen van deze QR-code:

Heeft u nog medisch inhoudelijke vragen? Neem dan contact op met de afdeling Medische Informatie van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email info.farma@novartis.com.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

INFORMATIE VOOR PATIËNTEN/VERZORGERS

LET OP BIJ GEBRUIK VAN MAYZENT® (SIPONIMOD)

Versie 5, november 2025

Het gebruik van siponimod verhoogt het risico op:
- trage hartslag (bradyaritmie) en onregelmatige hartslag bij start van de behandeling
- infecties
- huidkanker
- vochtophoping achter het netvlies van het oog (macula-oedeem)
- verslechterde werking van de lever
- afwijkingen en misvormingen bij het ongeboren kind
- epileptische aanvallen

Voordat u siponimod gaat gebruiken

Lees goed de bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u. Bewaar de bijsluiter. Misschien heeft u hem tijdens de behandeling weer nodig.

Wat is siponimod en hoe werkt het?

De werkzame stof in uw medicijn is siponimod. Siponimod kan ervoor zorgen dat sommige witte bloedcellen (ook afweercellen genoemd) de hersenen en het ruggenmerg niet bereiken. Siponimod helpt te beschermen tegen aanvallen van de witte bloedcellen op het centraal zenuwstelsel (CZS). Dit vermindert de ontsteking die leidt tot zenuwbeschadiging bij multiple sclerose (MS). Door deze werking kan siponimod de effecten van de ziekteactiviteit (zoals verergerende invaliditeit, hersenletsel en aanvallen) vertragen.

Wat is multiple sclerose (MS)?

MS is een langdurige aandoening waarbij het CZS, bestaande uit de hersenen en het ruggenmerg, wordt aangetast. Bij MS beschadigt een ontsteking het beschermende omhulsel (myeline genaamd) rondom de zenuwen in het CZS, waardoor de zenuwen niet op de juiste manier kunnen werken. Dit wordt demyelinisatie genoemd.

Siponimod wordt voorgeschreven bij de behandeling van volwassenen met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte. Actieve ziekte bij SPMS wil zeggen dat er nog steeds exacerbaties (aanvallen/schubs) zijn of dat er op een MRI-scan (beeldvorming met behulp van magnetisch veld) nog tekenen van een ontsteking te zien zijn.

Trage of onregelmatige hartslag

Informeer uw arts voordat u met siponimod start als u een hartprobleem heeft of gelijktijdig geneesmiddelen gebruikt die de hartslag vertragen. Het gebruik van siponimod wordt namelijk in dit geval niet aanbevolen. Als u toch een behandeling met siponimod krijgt voorgeschreven, moet u dat ook meteen aan al uw andere behandelend artsen laten weten. Als u bepaalde hartproblemen heeft is een hartfilmpje (ECG) nodig voordat de behandeling met siponimod wordt gestart. Uw hartritme wordt 6 uur lang gevolgd in een ziekenhuis na de eerste dosis siponimod op dag 1. Mocht u tijdens deze 6 uur klachten ervaren, dan zult u waarschijnlijk bij de eerste toediening van siponimod een nacht in het ziekenhuis moeten blijven.

Zwangerschap

U mag niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens deze behandeling, omdat er een risico bestaat op het ontstaan van aangeboren afwijkingen en misvormingen bij het ongeboren kind. Als u zwanger zou kunnen worden, zal uw arts u informeren over de ernstige risico's voor de ongeboren baby. Ook zal hij u vragen om een zwangerschapstest te doen, om er zeker van te

zijn dat u niet zwanger bent, voordat u begint met de behandeling met siponimod. Uw arts zal u een siponimod zwangerschapsbrochure voor patiënten geven waarin uitgelegd wordt waarom u niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van siponimod.

Bloedonderzoek
Uw arts zal vóór de behandeling een bloedonderzoek uitvoeren om uw bloedbeeld en de werking van uw lever te bepalen. Ook zal uw arts uw bloed of speeksel onderzoeken vóór de behandeling om te bepalen of uw lichaam het geneesmiddel voldoende kan afbreken. Met deze informatie bepaalt uw arts welke dosis voor u het best is. Er wordt getest op het zogenaamde CYP2C9-genotype. De uitslag van het onderzoek kan in zeldzame gevallen erop wijzen dat u siponimod niet mag gebruiken.

Vaccinatie
Als u nog nooit waterpokken heeft gehad en hier niet tegen bent gevaccineerd, dan kan uw arts overwegen u tegen waterpokken te vaccineren 1 maand vóór de behandeling met siponimod.

De eerste keer dat u siponimod gebruikt
Uw arts zal u de eerste siponimod dosis in het ziekenhuis geven. Heeft u hartproblemen? Dan zal uw arts u vragen minstens 6 uur in het ziekenhuis te blijven. Uw arts kan u dan observeren en maatregelen nemen als u last krijgt van bijwerkingen.

U krijgt een titratieverpakking waarmee uw dosis gedurende 5 dagen langzaam wordt verhoogd. De titratiefase is bedoeld om het risico op bijwerkingen van uw hart aan het begin van de behandeling te verlagen. Als bij u het risico bestaat dat uw hartslag trager of onregelmatig wordt, zal uw arts u nauwlettend in de gaten houden aan het begin van de behandeling. Hiervoor wordt de bloeddruk gemeten en een hartfilmpje (ECG) gemaakt. Siponimod kan namelijk na de eerste inname de hartslag vertragen. U kunt dan last krijgen van (draai)duizeligheid, misselijkheid of hartkloppingen, of u kunt zich niet lekker voelen. Als dat gebeurt, moet u dit meteen melden aan uw arts zodat hij/zij maatregelen kan nemen.

Als u tijdens de eerste 6 dagen van de behandeling op een dag bent vergeten om uw dosis in te nemen, bel dan uw behandelend arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts moet een nieuwe titratieverpakking voorschrijven. U moet opnieuw beginnen met dag 1.

Als u siponimod gedurende 4 of meer dagen op rij bent vergeten in te nemen, bel dan uw behandelend arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts moet een nieuwe titratieverpakking voorschrijven en u moet de behandeling opnieuw beginnen met dag 1.

Tijdens de behandeling met siponimod

Hart
Wanneer u tijdens de behandeling met siponimod ook geneesmiddelen gebruikt die de hartslag vertragen, moet u aan al uw behandelend artsen laten weten dat u wordt behandeld met siponimod.

Infectie
Siponimod vermindert het aantal witte bloedcellen in uw bloed, waardoor u vatbaarder kunt zijn voor infecties. Daarom zal uw arts 3-4 maanden na de start van de behandeling onderzoeken of u voldoende witte bloedcellen in uw bloed heeft. Dit wordt tijdens de behandeling minstens elk jaar herhaald, en als u klachten heeft die kunnen wijzen op een infectie. Neem meteen contact

op met uw arts als u tijdens of tot 1 maand na het gebruik van siponimod denkt dat u een infectie of koorts heeft. U moet ook meteen contact opnemen met uw arts wanneer:

- u zich grieperig voelt of hoofdpijn heeft en daarnaast last heeft van een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid, huiduitslag, aanvallen van epilepsie en/of u zich verward voelt. Deze kunnen klachten zijn van hersenvliesontsteking en/of hersenontsteking, die wordt veroorzaakt door een virus- of schimmelinfectie.
- u denkt dat uw MS verslechtert of als u nieuwe klachten ervaart tijdens en na de behandeling met siponimod, bijvoorbeeld veranderingen in stemming of gedrag, nieuwe of verergerende zwakte aan één kant van het lichaam, veranderingen in het zien, verwardheid, geheugenverlies of spraak- en communicatieproblemen. Dit kunnen klachten zijn van een zeldzame herseninfectie (progressieve multifocale leuko-encefalopathie; PML) of van een ontstekingsreactie (bekend als immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom of IRIS [*Immune reconstitution inflammatory syndrome*]) die kan optreden bij patiënten met PML omdat siponimod uit hun lichaam wordt verwijderd nadat ze zijn gestopt met het innemen ervan.

Huidkanker

Siponimod verzwakt uw afweer (immuunsysteem). Dit kan uw kans op huidkanker vergroten. Voordat u met siponimod begint, is daarom een huidonderzoek nodig om te controleren of u huidknobbeltjes heeft. Uw arts zal tijdens uw behandeling met siponimod ook regelmatig huidonderzoeken uitvoeren. Neem meteen contact op met uw arts als u huidknobbeltjes (zoals glanzende, parelachtige knobbeltjes of een hard, rood knobbeltje), vlekken, open zweren, zweren met een korst of een nieuwe zweer op een bestaand litteken opmerkt die niet binnen enkele weken genezen. Tekenen van huidkanker kunnen zijn: abnormale groei of veranderingen van huidweefsel (zoals ongebruikelijke moedervlekken) met een verandering in kleur, vorm of grootte na verloop van tijd.

U moet blootstelling aan de zon en UV straling beperken door:

- het dragen van geschikte beschermende kleding.
- regelmatig gebruik van zonnebrandcrème met een hoge UV beschermingsfactor.

Tijdens de behandeling met siponimod mag u geen lichttherapie met UV-B straling of PUVA fotochemotherapie ondergaan, omdat siponimod uw risico op huidkanker kan vergroten.

Slechter zien

Siponimod kan een vochtophoping achter het netvlies van het oog veroorzaken. Deze aandoening wordt macula-oedeem genoemd en kan verholpen worden als u dit op tijd aan uw arts meldt. Informeer daarom meteen uw arts als u slechter begint te zien tijdens en tot 1 maand na de behandeling.

Werking van de lever

Siponimod kan de werking van de lever verslechteren. Heeft u klachten die erop kunnen wijzen dat uw lever niet goed werkt (zoals onverklaarbare misselijkheid, overgeven, buikpijn, moeheid, geel worden van de huid of het oogwit of uw urine is abnormaal donker)? Informeer dan uw arts. Uw arts zal bloed afnemen om te onderzoeken hoe goed uw lever werkt.

Zwangerschap

U moet voorkomen dat u tijdens de behandeling met siponimod en gedurende ten minste 10 dagen na het stoppen met de behandeling zwanger wordt. Er bestaat namelijk een risico op het ontstaan van afwijkingen bij het ongeboren kind. Bespreek met uw arts welk betrouwbaar anticonceptiemiddel u moet gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 10 dagen na het

stoppen met de behandeling. Uw arts zal u regelmatig vragen om een zwangerschapstest te doen, om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent.

Informeer uw arts meteen als u (bedoeld of onbedoeld) zwanger wordt tijdens en gedurende ten minste 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod.
Lees de zwangerschapsbrochure voor meer informatie over siponimod en zwangerschap.

Onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen

Meld het meteen bij uw arts als u tijdens het gebruik van siponimod last krijgt van onverwachte neurologische of psychische klachten en verschijnselen (zoals plotseling optreden van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en veranderingen in het zien).

Als u stopt met de behandeling met siponimod

Stop niet met het gebruik van siponimod zonder eerst met uw arts te overleggen. Wanneer u stopt met de behandeling met siponimod kan dat leiden tot een terugkeer van uw MS-klachten. Informeer uw arts meteen als u denkt dat uw MS verergert (zoals zwakte, aanvallen of veranderingen in het zien) of als u nieuwe symptomen opmerkt nadat u bent gestopt met de behandeling met siponimod.

Neem siponimod in zoals uw arts dit verteld heeft. Wanneer behandeling met siponimod herstart moet worden na een onderbreking van de behandeling, kan uw arts opnieuw uw hartslag en bloeddruk controleren. Dit hangt af van de duur van de onderbreking en hoelang u siponimod gebruikt heeft vóór de onderbreking.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/mayzent of via het scannen van onderstaande QR-code.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.
Heeft u nog medisch inhoudelijke vragen? Neem dan contact op met de afdeling Medische Informatie van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email info.farma@novartis.com.

Contactgegevens van uw arts

Schrijf hieronder de naam en contactgegevens van uw arts op

.....

.....

.....

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

ZWANGERSCHAPSINFORMATIE VOOR PATIËNTEN

LET OP BIJ GEBRUIK VAN MAYZENT® (SIPONIMOD)

Versie 2, november 2025

Voordat u siponimod gaat gebruiken

- **U mag geen siponimod gebruiken als u:**
  - **zwanger bent;**
  - **zwanger kunt worden en geen effectieve middelen gebruikt (anticonceptie) om zwangerschap te voorkomen.**
- Gebruik van siponimod tijdens de zwangerschap verhoogt de kans op aangeboren afwijkingen en misvormingen bij de (ongeboren) baby. Uw arts zal dit aan u uitleggen voordat u begint met de behandeling en regelmatig herhalen tijdens de behandeling. Uw arts zal ook bespreken welke maatregelen nodig zijn om het risico op een zwangerschap te verkleinen.
- U moet een zwangerschapstest doen voordat u begint met de behandeling. De uitslag van deze zwangerschapstest moet negatief zijn en moet gecontroleerd worden door uw arts. De test moet regelmatig worden herhaald.
- Uw arts zal u uitleggen dat u effectieve anticonceptie moet gebruiken. U moet dit gebruiken tijdens de behandeling én gedurende ten minste 10 dagen nadat u gestopt bent met de behandeling. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethode u het beste kunt gebruiken.
- Lees ook de informatiebrochure van siponimod die uw arts u heeft gegeven.

Tijdens de behandeling met siponimod én gedurende 10 dagen nadat u gestopt bent met de behandeling

- Mag u niet zwanger worden.
- Moet u effectieve anticonceptie gebruiken.
- Moet u regelmatig een zwangerschapstest doen.
- Zal uw arts u regelmatig informeren over het risico op aangeboren afwijkingen en misvormingen voor de ongeboren baby.
- Vertel het uw arts meteen als u toch zwanger wordt, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden, omdat u dan moet stoppen met het gebruik van siponimod. Uw arts kan u in dat geval voorlichting geven.
- Als u toch zwanger wordt, zal uw arts u aanmoedigen om deel te nemen aan het siponimod zwangerschapblootstellingsprogramma (*PRegnancy outcomes Intensive Monitoring*, PRIM) waarin de effecten van het gebruik van siponimod bij zwangere vrouwen met MS en hun (ongeboren) baby gevolgd worden.

Nadat u gestopt bent met de behandeling

Als u stopt met de behandeling omdat u zwanger bent of wilt worden dan kunnen de klachten van uw MS erger worden (bijvoorbeeld zwakte of veranderingen in het zien). Ook kunt u last krijgen van nieuwe klachten. Als u denkt dat dit het geval is, vertel het dan meteen aan uw arts.

Nadat u gestopt bent met siponimod moet u nog ten minste 10 dagen effectieve anticonceptie gebruiken. Siponimod is namelijk pas na 10 dagen uit het lichaam verdwenen.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling of binnen 10 dagen na het stoppen van de behandeling met siponimod, dan moet u meteen uw arts en Novartis informeren. Novartis kunt u bereiken door 088-04 52 243 te bellen of een email te sturen naar bijwerkingen.nederland@novartis.com. Dit geldt ook als de zwangerschap wordt afgebroken.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum

Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.novartis.nl/medicijnen/rmm/mayzent of via het scannen van onderstaande QR-code.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.
Heeft u nog medisch inhoudelijke vragen? Neem dan contact op met de afdeling Medische Informatie van Novartis via telefoonnummer 088-04 52 111 of via email info.farma@novartis.com.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

FA-11308617-1