Risicominimalisatiemateriaal voor zorgverleners over de risico's van ponesimod

Checklist

Belangrijke punten om rekening mee te houden vóór, tijdens en na de behandeling

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

Juvisé Pharmaceuticals

Therapeutische indicatie

Ponesimod is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - *relapsing forms of MS*) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.

Samenvatting

Deze handleiding geeft u essentiële informatie over de belangrijkste bekende en mogelijke risico's die geassocieerd zijn met ponesimod:

- bradyaritmie
- infecties
- eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve middelen
- macula-oedeem
- respiratoire effecten
- leverschade
- verhoogde bloeddruk
- huidneoplasmata
- neurologische aandoeningen: insulten/epilepsie en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)
- embryofoetale toxiciteit bij zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan het geneesmiddel

U leest ook welke activiteiten nodig zijn om deze risico's tot een minimum te beperken (zoals vastgesteld in het ponesimod risicominimalisatieplan).

In deze checklist staat niet alle informatie over het bijwerkingenprofiel van ponesimod, evenmin als de desbetreffende voorschriftinformatie.
Deze checklist voor de zorgverlener moet dus worden gelezen in samenhang met de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van ponesimod.

Er is extra materiaal voor de patiënt en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of verzorgers mee te geven.

CHECKLIST VOOR DE ZORGVERLENER

Deze checklist is bedoeld om te gebruiken bij de begeleiding van patiënten die worden behandeld met ponesimod. Er staan belangrijke punten in om rekening mee te houden vóór, tijdens en na de behandeling.

Patiënt:
Naam: .....
Geboortedatum: .....
Eventuele bijkomende informatie: .....

.....

.....

.....

Voorschrijver of behandelende zorgverlener:
Naam: .....
Handtekening

Vóór het instellen van de behandeling

Ponesimod is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen;
- met een immunodeficiënte toestand;
- die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt;
- met een tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz II of derdegraads AV-blok, of sick-sinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft;
- met ernstige actieve infecties;
- met actieve chronische infecties;
- met actieve maligniteiten;
- met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C);
- die zwanger zijn en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.

Beslist noodzakelijk voordat de behandeling begint:

☐ Maak een elektrocardiogram (ECG) om vast te stellen of er sprake is van een reeds bestaande hartafwijking:

- bij patiënten met bepaalde reeds bestaande aandoeningen wordt monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie het deel over monitoring bij toediening van de eerste dosis).

Bepaal of het raadplegen van een cardioloog noodzakelijk is *(vink aan wat van toepassing is)*:

☐ Raadpleeg vóór het instellen van ponesimod een cardioloog bij de volgende patiënten om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen:

- patiënten met aanzienlijke QT-verlenging (QTc > 500 msec) of die al worden behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmie-inducerende eigenschappen (risico op torsade de pointes);
- patiënten met atriumfladderen/-fibrilleren of met aritmieën behandeld met anti-aritmica klasse Ia (bijv. kinidine, procaïnamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol);
- patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen;
- patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads AV-blok type Mobitz II of een hogeregraads AV-blok, sick-sinussyndroom, of een sino-atriaal hartblok;
- patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende syncope of symptomatische bradycardie.
- Houd bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen die de hartfrequentie vertragen (bijv. bètablokkers, non dihydropyridine-calciumkanaalblokkers zoals diltiazem en verapamil, en andere geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen vertragen zoals digoxine) rekening met de noodzaak om over te stappen op geneesmiddelen die de hartfrequentie niet verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens het instellen van ponesimod kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en een hartblok.

☐ Voor deze patiënt is het niet nodig een cardioloog te raadplegen.

☐ Beoordeel de resultaten van een recente volledige bloedtelling (CBC) met differentiatie (inclusief het aantal lymfocyten). Recent wil zeggen: verkregen minder dan 6 maanden voor aanvang van de behandeling of na stopzetting van de voorgaande behandeling voor MS.

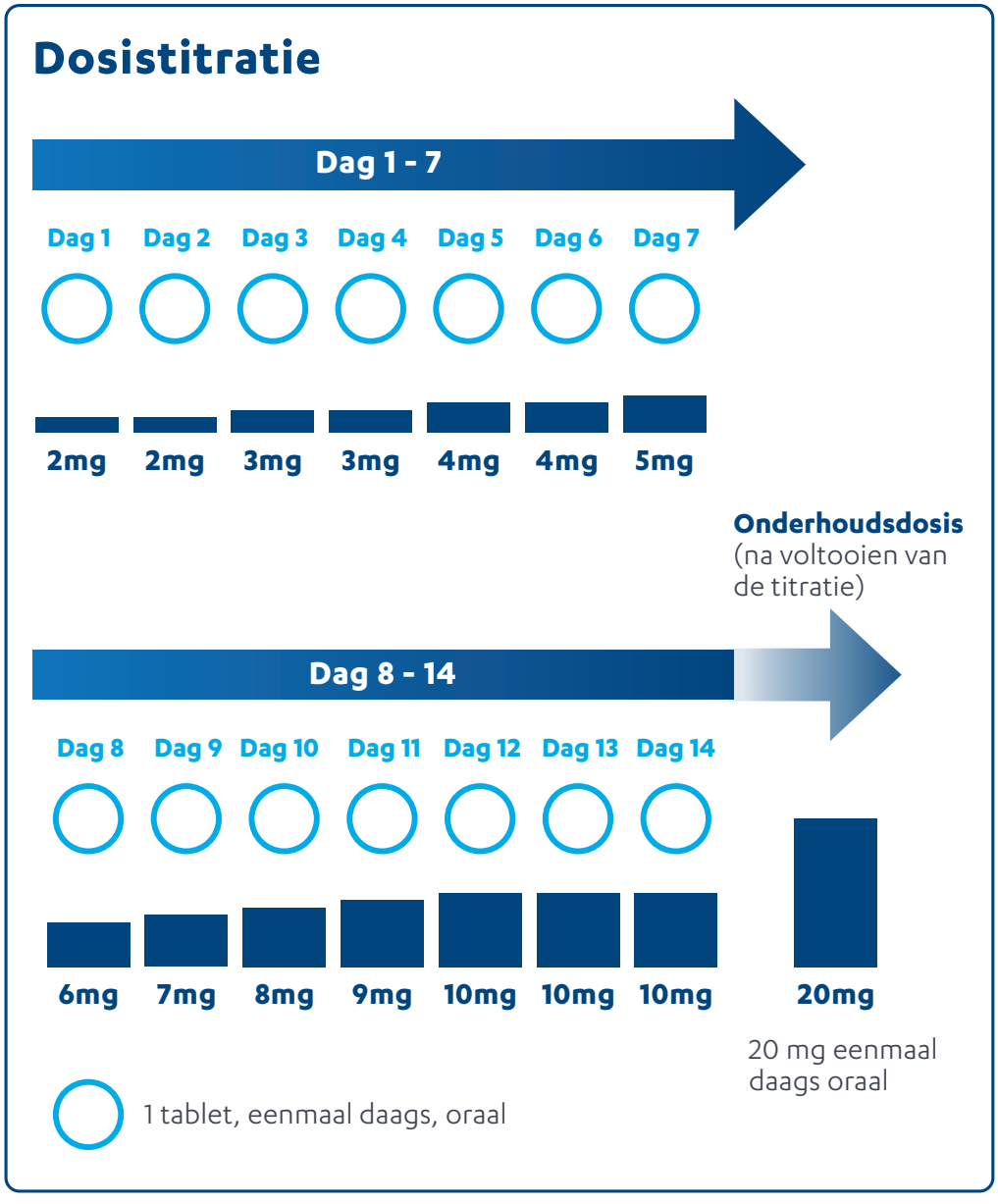
- ☐ Beoordeel de resultaten van een recente leverfunctietest op transaminase- en bilirubinegehaltes (d.w.z. verkregen minder dan 6 maanden voor aanvang van de behandeling).
- ☐ Laat voor aanvang van de behandeling de fundus onderzoeken, inclusief de macula. Behandeling mag niet worden ingesteld bij patiënten met macula-oedeem totdat dit is verdwenen.
    - Bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus dient de fundus, inclusief de macula, vóór het instellen van de behandeling te worden onderzocht en regelmatig te worden opgevolgd tijdens de behandeling.
- ☐ Bevestig vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden de negatieve uitslag van een zwangerschapstest of bevestig dat zwangerschap bij deze patiënt niet van toepassing is.
- ☐ Informeer vrouwen die zwanger kunnen worden over de mogelijkheid van een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens behandeling.
- ☐ Voer een antilichaamtest uit op het varicella zoster virus (VZV) bij patiënten die geen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis hebben van varicella of zonder documentatie van een volledige vaccinatiekuur tegen VZV.
    - Bij een negatieve test wordt minstens 4 weken voor aanvang van de behandeling VZV-vaccinatie aanbevolen zodat er gelegenheid is het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden.
- ☐ Controleer of er bij uw patiënt sprake is van een actieve infectie. Bij patiënten met ernstige actieve infectie dient het begin van de toediening van ponesimod te worden uitgesteld, totdat de infectie is verdwenen.
- ☐ Ga de huidige en eerdere medicaties na. Als patiënten antineoplastische, immunosuppressieve of immunomodulerende behandelingen krijgen, of als er sprake is van een voorgeschiedenis van eerder gebruik van deze geneesmiddelen, houd dan rekening met mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem voordat met de behandeling wordt begonnen.
- ☐ Bepaal of patiënten geneesmiddelen gebruiken die de hartslag of de atrioventriculaire (AV) geleiding kunnen vertragen.

Starten van de behandeling (incl. criteria voor het hervatten van de behandeling)

Dosisverhoging bij het instellen van de behandeling

Begin de behandeling met de 14-daagse startverpakking. Start de orale, eenmaal daagse behandeling met één tablet van 2 mg op dag 1 en vervolg met het 14-daagse titratieschema zoals uiteengezet in het volgende overzicht.

Na het voltooien van de dosistitratie is de aanbevolen onderhoudsdosis van ponesimod één tablet van 20 mg eenmaal daags oraal in te nemen.



Hervatting van ponesimod na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie- of de onderhoudsperiode

- **Als er minder dan 4 achtereenvolgende doses zijn gemist**, hervat de behandeling dan met de eerste gemiste dosis.
- **Als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist**, begin de behandeling dan opnieuw met een nieuwe startverpakking en titreer de patiënt vanaf dag 1 (2 mg) volgens het eerder genoemde titratieschema.
    - Als er 4 of meer achtereenvolgende doses van ponesimod zijn gemist tijdens de titratie- of de onderhoudsperiode, wordt dezelfde monitoring van de eerste toediening aanbevolen als bij het instellen van de behandeling.

Monitoring bij toediening van de eerste dosis

Monitoring bij toediening van de eerste dosis wordt aanbevolen bij patiënten met **bepaalde reeds bestaande hartaandoeningen.** *(Vink aan wat van toepassing is.)*

☐ De patiënt heeft een vooraf bestaande hartaandoening waardoor monitoring nodig is:

- sinusbradycardie (hartslag <55 slagen per minuut)
- een eerstegraads AV-blok of tweedegraads AV-blok type Mobitz-I, of
- een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of hartfalen meer dan 6 maanden voor aanvang van de behandeling

☐ De patiënt heeft geen reeds bestaande hartziekte die hier van toepassing is. Daarom is monitoring bij toediening van de eerste dosis niet vereist.

Als monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde reeds bestaande hartaandoeningen vereist is, volg dan de hierna beschreven stappen.

Als monitoring bij de eerste dosis nodig is, monitor dan minimaal 4 uur

- ☐ Controleer patiënten gedurende 4 uur na de eerste dosis op klachten en symptomen van bradycardie, waarbij u de pols en de bloeddruk minimaal 1x per uur controleert.
- ☐ Maak aan het eind van de 4 uurs-observatieperiode een ECG van de patiënt.

Vink hieronder aan wat van toepassing is.

- ☐ Is er bij de patiënt na de toediening sprake van symptomatische bradycardie, bradyaritmie of geleidingsgerelateerde symptomen?
- ☐ Toont het ECG 4 uur na toediening een nieuw ontstaan tweede- of hogeregraads AV-blok of is een nieuw ontstane QTc tijd langer dan of gelijk aan 500 msec zichtbaar?

NEE

- ☐ Is de hartfrequentie na toediening minder dan 45 slagen per minuut?
- ☐ Is de hartfrequentie 4 uur na toediening op het laagste niveau na de toediening?

JA

☐ Ga door met de monitoring totdat de afwijking is verdwenen (ook als er geen symptomen zijn).

NEE

☐ Monitoring bij de eerste dosis is voltooid.

JA

- ☐ Is farmacologische behandeling van de cardiale symptomen vereist?

NEE

☐ Start continue ECG-monitoring en zet deze voort totdat de symptomen zijn verdwenen.

JA

☐ Ga 's nachts door met de monitoring (controleer op klachten en symptomen van bradycardie, waarbij u de pols en bloeddruk minimaal 1x per uur controleert) en herhaal de 4 uurs-monitoring na de tweede dosis (zie bovenste kader).

ECG: elektrocardiogram; QTc: QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie

Tijdens behandeling

Lymfocytentelling in perifeer bloed

Ponesimod verlaagt het aantal lymfocyten in perifeer bloed. Voordat behandeling wordt ingesteld, dienen voor alle patiënten de uitslagen van een volledige bloedtelling inclusief het aantal lymfocyten te worden gecontroleerd (zie de rubriek Vóór het instellen van de behandeling).

☐ Doe tijdens de behandeling op gezette tijden een volledige bloedtelling.

- Bij een absoluut lymfocytenaantal van <0,2x10^9/l dient, indien bevestigd, de behandeling te worden onderbroken totdat de waarden gestegen zijn tot >0,8x10^9/l; op dat punt kan hervatting van de behandeling worden overwogen.

Overwegingen met betrekking tot het immunosuppressieve effect

Ponesimod heeft een immuunonderdrukkend effect waardoor patiënten een verhoogd risico hebben op infecties, inclusief opportunistische infecties die fataal kunnen zijn, en waardoor het risico op het ontstaan van maligniteiten, in het bijzonder huidmaligniteiten, verhoogd kan zijn.

☐ Controleer patiënten zorgvuldig, vooral degenen met gelijktijdig aanwezige aandoeningen of bekende risicofactoren, zoals eerdere immunosuppressieve behandeling. Stopzetting van de behandeling bij patiënten met een verhoogd risico op infecties of maligniteiten dient per geval te worden overwogen.

☐ Overweeg opschorting van de behandeling tijdens een ernstige infectie.

☐ Wees voorzichtig bij gelijktijdige toediening van antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen, vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem. Om dezelfde reden dient een beslissing om langdurige gelijktijdige behandeling met corticosteroïden toe te passen, alleen te worden genomen na zorgvuldige afweging. Bij het omschakelen van geneesmiddelen met langdurige effecten op het immuunsysteem moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen.

☐ Wees alert op huidmaligniteiten.

- Waarschuw patiënten om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht en uv-licht.
- Verzeker u ervan dat patiënten geen gelijktijdige fototherapie met ultraviolet-B (uv-B)-straling of psoraleen en ultraviolet-A (PUVA)-fotochemotherapie krijgen.
- Verwijs patiënten met vooraf bestaande huidaandoeningen en patiënten met nieuwe of veranderende huidlaesies naar een dermatoloog voor gepaste controle.

- [ ] Wees alert op klachten en symptomen van infecties. Instrueer patiënten om klachten en verschijnselen van infecties tijdens behandeling en tot 1 week na de laatste dosis van ponesimod onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts te melden.
    - Gevallen van fatale cryptokokkenmeningitis (CM) en gedissemineerde cryptokokkeninfectie zijn gemeld bij patiënten behandeld met andere sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren.
        - Schort de behandeling op als CM wordt vermoed, totdat een cryptokokkeninfectie is uitgesloten.
        - Stel een gepaste behandeling in als CM wordt gediagnosticeerd.
    - Er zijn gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) , een opportunistische virusinfectie van de hersenen veroorzaakt door het John Cunningham-polyomavirus, bij patiënten behandeld met een andere S1P-receptormodulator en andere behandelingen voor MS. Wees waakzaam op klinische klachten en symptomen of op MRI-bevindingen die wijzen op PML.
        - Schort de behandeling op als PML wordt vermoed, totdat PML is uitgesloten.
        - Staak de behandeling als PML wordt bevestigd.
- [ ] Gebruik van levende, verzwakte vaccins kan het risico van infectie in zich dragen en dient daarom te worden vermeden tijdens behandeling en tot 1 week na het stoppen van de behandeling.
    - Als gebruik van een levend, verzwakt vaccin tijdens behandeling is vereist, moet de behandeling vanaf 1 week vóór tot 4 weken na een geplande vaccinatie worden onderbroken.

Oftalmologisch onderzoek

- [ ] Doe oftalmologisch onderzoek aan de fundus, inclusief de macula, op elk moment dat een patiënt tijdens de behandeling een verandering in het gezichtsvermogen meldt.
- [ ] Instrueer patiënten om veranderingen in hun gezichtsvermogen te melden.
- [ ] Onderzoek patiënten die zich presenteren met visussymptomen van macula-oedeem.
    - Staak de behandeling als macula-oedeem wordt bevestigd.
    - Als het macula-oedeem is genezen, overweeg dan de mogelijke voordelen en risico's van ponesimod voordat de behandeling wordt hervat.
- [ ] Voer regelmatig een vervolgonderzoek van de fundus uit, inclusief de macula, bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Ponesimod is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. ***Vink aan wat van toepassing is.***

- ☐ Bij deze patiënt is informatie over voorzorgsmaatregelen betreffende zwangerschap niet van toepassing.
- ☐ Bij deze patiënt is een zwangerschapstest niet van toepassing.

Indien informatie over voorzorgsmaatregelen betreffende zwangerschap van toepassing is:

- ☐ Bevestig voor aanvang van de behandeling de negatieve uitslag van een zwangerschapstest. Herhaal tijdens de behandeling zwangerschapstests met gepaste tussenpozen.
- ☐ Geef voor aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling informatie aan vrouwen die zwanger kunnen worden over de mogelijkheid van een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens behandeling. Gebruik hiervoor de *Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap*.
- ☐ Instrueer vrouwen die zwanger kunnen worden om tijdens de behandeling en gedurende minimaal 1 week na stopzetting van de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.
- ☐ Informeer vrouwen die zwanger kunnen worden om minimaal 1 week voordat ze proberen zwanger te worden met de behandeling te stoppen.
  - Leg de patiënt uit dat haar ziekte-activiteit kan terugkeren als behandeling met ponesimod wordt gestopt vanwege zwangerschap of omdat ze zwanger wil worden.
- ☐ Staak de behandeling onmiddellijk als een vrouw tijdens de behandeling zwanger raakt. Geef medisch advies over de mogelijke schadelijke effecten van de behandeling op de foetus en zorg ervoor dat er vervolgonderzoeken plaatsvinden.
- ☐ Vertel vrouwen die ponesimod krijgen dat ze geen borstvoeding mogen geven.
- ☐ Meld het als een vrouw zwanger raakt tijdens behandeling, ongeacht of dit wel of niet in verband staat met een bijwerking, aan Juvisé Pharmaceuticals, +33 (0)4 26 29 40 00, pv@juvise.com
  - Juvisé Pharmaceuticals heeft een Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM)- zwangerschapsregister opgezet, dat is ontworpen om informatie te verzamelen over zwangerschap bij patiënten die onmiddellijk voor of tijdens de zwangerschap ponesimod hebben gebruikt en over de gegevens van zuigelingen tot 12 maanden na de geboorte.
  - Artsen worden aangemoedigd om zwangere patiënten op te nemen in het POEM-zwangerschapsregister door contact op te nemen met het Juvisé Pharmaceuticals, +33 (0)4 26 29 40 00, pv@juvise.com
  - Raadpleeg voor meer informatie de Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Overwegingen met betrekking tot de leverfunctie

Verhoging van transaminases en bilirubine kan optreden bij patiënten die ponesimod gebruiken.

- ☐ Controleer patiënten op hepatotoxiciteit als ze tijdens de behandeling symptomen krijgen die mogelijk wijzen op leverdisfunctie.
- ☐ Staak de behandeling als significante leverschade wordt bevestigd (bijv. bij alanine-aminotransferase ALAT > 3x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) en bij totaalbiluribine > 2x ULN).

Overwegingen met betrekking tot de respiratoire functie

Ponesimod kan een afname van de longfunctie veroorzaken.

- ☐ Voer spirometrische evaluatie van de respiratoire functie uit indien klinisch geïndiceerd.

Overwegingen met betrekking tot de bloeddruk

- ☐ Meet tijdens behandeling met ponesimod regelmatig de bloeddruk.

Overwegingen met betrekking tot de neurologische functies

- ☐ Bij patiënten die werden behandeld met ponesimod zijn insulten gemeld. Artsen dienen waakzaam te zijn voor insulten, in het bijzonder bij die patiënten met een voorgeschiedenis van insulten of een geschiedenis van epilepsie in de familie.
- ☐ Zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een S1P-receptormodulator.
    - Plan onmiddellijk een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in als een met ponesimod behandelde patiënt enige onverwachte neurologische of psychiatrische klachten en verschijnselen ontwikkelt, klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een toename van intracraniële druk, of versnelde neurologische achteruitgang. Overweeg een MRI.
    - Staak behandeling met ponesimod bij vermoeden van PRES.
    - Symptomen van PRES zijn gewoonlijk reversibel maar kunnen zich ontwikkelen tot ischemische beroerte of een hersenbloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot permanente neurologische gevolgen.

Aanvullende overwegingen

- ☐ Geef alle patiënten de 'Gids voor patiënten/verzorgers'
- ☐ Geef alle patiënten de 'Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap', indien relevant.

Overige informatie

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 de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Meer informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij Juvisé Pharmaceuticals, te bereiken via ponvoryeducationalmaterial@juvise.com

Aanvullende informatie betreffende ponesimod is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Het materiaal is online beschikbaar op https://juvisepharmaceuticals.com/ponvory-voorlichtingsmateriaal/

AR-PI-00732-2 - versie 3 - 20-augustus-26

LABORATOIRES JUVISE PHARMACEUTICALS
149 Boulevard Bataille de Stalingrad, 69100 Villeurbanne, Frankrijk
+33 (0)4 26 29 40 00 | pv@juvise.com