

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2020 steht mit Siponimod (Mayzent®) ein Medikament in Tablettenform zur Behandlung der sekundär progredienten Multiplen Sklerose mit Krankheitsaktivität (aSPMS) zur Verfügung.

Mayzent® wurde in einer großen klinischen Studie (EXPAND) an MS-Patienten mit einer sekundär progredienten Verlaufsform getestet. Die teilnehmenden Patienten zeigten in den letzten zwei Jahren vor Therapiebeginn eine Verschlechterung ihrer Krankheit (Erhöhung des EDSS Wertes; zur Messung des Behinderungsgrades). An der EXPAND Studie nahmen Patienten mit jeglicher Form der SPMS teil, während die Zulassung des Medikamentes nur für die Subgruppe mit aktiver Erkrankung erfolgte, da der Nutzen für diese Patienten noch ausgeprägter war. Zeichen für eine Krankheitsaktivität waren aufgelagerte Schübe oder MRT-Aktivität innerhalb der letzten 2 Jahre vor Therapiebeginn. Bei dieser Subgruppe hat sich das Medikament im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo als wirksam erwiesen, da das Fortschreiten der Behinderung bei einem Teil der Patienten verlangsamt werden konnte. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Effekt auf MRT-Parameter und aufgelagerte Schübe.

In der Europäischen Union ist Mayzent® für die sekundär progrediente Verlaufsform der MS mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe und/ oder Bildgebung, zugelassen.

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

Das Ziel der Studie war es, die Zeit bis zu einer EDSS-wirksamen Behinderungsprogression (bestätigt nach drei Monaten) zu verlängern. Innerhalb der Subgruppe der SPMS-Patienten mit Krankheitsaktivität war durch die Behandlung das relative Risiko einer Dreimonats-Behinderungsprogression gegenüber Placebo um 31 % erniedrigt (absolut: 129 / 516 Patienten mit Siponimod (25 %) gegenüber 91 / 263 mit Placebo (35 %) erlitten eine 3-Monats-CDP).

Mayzent® ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator; ein Rezeptor, der sich in vielen Geweben des Körpers befindet. Bei der MS entfaltet Siponimod seine Wirkung in erster Linie über das Immunsystem und bewirkt, dass bestimmte weiße Blutkörperchen, auch diejenigen, die mutmaßlich die MS verursachen bzw. verschlimmern, in Lymphknoten zurückgehalten werden. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten kann. Deshalb waren in den Studien Patienten mit chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitigen Erkrankungen, die auf eine Abwehrschwäche ihres Immunsystems hindeuten, ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, die das Immunsystem schwächen, bei der Einnahme von Mayzent® streng verboten.

Nebenwirkungen:

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen eine Verringerung der weißen Blutkörperchen im Blut (gewollter Effekt des Wirkmechanismus), eine vorübergehende Verlangsamung der Pulsfrequenz nach Therapiebeginn und eine mögliche Erhöhung der Leberwerte.

Falls Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (z. B. COPD) leiden, sollten regelmäßige Untersuchungen der Lungenfunktion erfolgen, da Mayzent® im Einzelfall zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann.

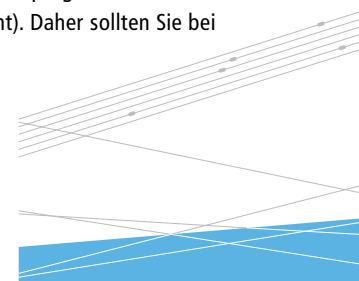
Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) stellen Hauttumore, insbesondere Basalzellkarzinome, eine häufige Nebenwirkung dar. In klinischen Studien zu Mayzent® wurde keine erhöhte Rate an Basalzellkarzinomen oder anderen Neoplasien der Haut beobachtet. Bei Risikopatienten (z. B. Basalzellkarzinom oder anderen kutanen Neoplasien in der Vorgeschichte) wird eine Vorstellung beim Hautarzt vor Beginn der Therapie und gegebenenfalls im Verlauf empfohlen.

Ihre behandelnde Ärztin / Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese und weitere mögliche Nebenwirkungen von Mayzent® zu beobachten. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin / Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe.

Auf sechs spezifische Nebenwirkungen von Mayzent® möchten wir gesondert hinweisen:

1. Unter Mayzent® und weiteren verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z. B. Gilenya®) kann es zu seltenen schweren Infektionen kommen. Zum einen handelt es sich um Erstinfektionen oder Reaktivierungen von **Viren der Herpesgruppe** (z. B. Herpes Zoster (VZV), Herpes Simplex (HSV)). Besonders eine Erstinfektion mit VZV kann unter Mayzent® gefährlich verlaufen, d. h. wenn Sie weder gegen Windpocken geimpft wurden, noch als Kind Windpocken hatten. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn einen Bluttest durchzuführen, um herauszufinden, ob Sie mit dem VZV schon Kontakt hatten (Blutabnahme). Sollten keine Antikörper gegen VZV nachweisbar sein, wird dringend empfohlen, eine Impfung gegen VZV durchzuführen und erst vier Wochen nach erfolgter Impfung mit Mayzent® zu beginnen.

Unter Mayzent® bzw. anderen verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z. B. Gilenya®) werden selten sogenannte **opportunistische Infektionen** des Gehirns beobachtet. Hierzu zählen Pilzinfektionen (z. B. mit Kryptokokken) und Virusinfektionen (z. B. mit dem JC-Virus, der eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursacht). Daher sollten Sie bei



Symptomen, die auf eine Infektion des Gehirns deuten (z. B. Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen, Bewusstseins- trübung, epileptische Anfälle und evtl. Fieber und Kopfschmerzen), sofort Ihren Neurologen konsultieren, der dann eine entsprechende Abklärung einleiten wird.

2. Mayzent® sollte bei Patienten **mit Herz- und Gefäßerkrankungen** nur mit Vorsicht eingesetzt werden und vor Therapiebeginn sollte gegebenenfalls ein Kardiologe konsultiert werden. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit verzögerter Erregungsleitung im Herzen oder niedrigem Pulsschlag zu. Sollten Sie mit herzwirksamen Medikamenten behandelt werden, muss sichergestellt sein, dass diese Medikamente die Erregungsleitung am Herzen nicht beeinflussen, und eine Therapie eventuell pausiert werden (z. B. Betablocker).

Zu Beginn der Therapie mit Mayzent® ist unter Umständen eine besondere Überwachung nötig (u. a. mindestens stündliche Blutdruck/Herzfrequenzkontrollen für sechs Stunden), wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen vorliegt:

- » Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 55 pro Minute)
- » Erregungsüberleitungsstörung am Herzen (AV-Block I° oder II° Typ Mobitz 1)
- » Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Herzinsuffizienz in der Vergangenheit (> 6 Monate)

Abhängig von Ihrer Vorgeschichte und den Untersuchungsergebnissen sind gegebenenfalls weitere Maßnahmen nötig.

3. Unter Mayzent® und weiteren verwandten Substanzen (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren, z. B. Gilenya®) treten vereinzelt Fälle von **Netzhautschwellungen im Augenhintergrund (Makulaödem)** mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens (z. B. verschwommen oder trübe Sicht, gestörte Farbwahrnehmung) auf. In den meisten Fällen traten diese Probleme etwa drei bis vier Monate nach Beginn der Therapie auf und waren in der Regel nach Absetzen des Medikaments reversibel. Gefährdet sind insbesondere Patienten, die zusätzlich an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden oder eine Uveitis (Aderhautentzündung des Auges) in der Vorgeschichte hatten. Wird das Makulaödem rechtzeitig erkannt, können weitergehende Schädigungen der Netzhaut verhindert werden. Es wird daher bei allen Patienten drei bis vier Monate nach Beginn der Behandlung und bei Risikopatienten zusätzlich vor Beginn der Behandlung mit Mayzent® empfohlen, eine Untersuchung der Netzhaut durch den Augenarzt vornehmen zu lassen. Dieser wird in der Regel einen Sehtest und eine Spiegelung der Netzhaut durchführen.
4. Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) traten bei bisher weltweit etwa 300.000 behandelten Patienten (Stand 28.02.2020) zwei tödlich verlaufende Fälle einer sehr seltenen Bluterkrankung, dem **hämophagozytischen Syndrom**, auf. Es ist nicht bekannt, ob diese Nebenwirkung nur speziell bei Gilenya® auftreten kann, oder auch unter anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren wie Mayzent®. Die Ursache dieser Erkrankung ist nicht vollständig

erforscht, es handelt sich aber wahrscheinlich um eine Fehlregulation des Immunsystems, die sich durch Fieber und Lymphknotenschwellung bemerkbar macht. Sollten Sie unter der Behandlung mit Mayzent® Fieber oder Lymphknotenschwellungen bemerken, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren behandelnden Arzt, um gegebenenfalls weitere Untersuchungen zu veranlassen.

5. Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) traten Einzelfälle eines sogenannten **posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndroms (PRES)** auf. Es ist nicht bekannt, ob diese Nebenwirkung nur speziell bei Gilenya® auftreten kann, oder auch unter anderen Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren wie Mayzent®. Das PRES ist eine seltene neurologische Erkrankung, die mit einem Ödem besonders im Hinterhauptslappen des Gehirns einhergeht. Dadurch kommt es zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, epileptischen Anfällen und Verwirrtheit. Die Ursachen sind bislang nicht ausreichend verstanden. Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, wenn sie frühzeitig erkannt werden.
6. In klinischen Studien zu Mayzent® wurde von einer erhöhten Frequenz von Patienten mit **epileptischen Anfällen** berichtet, verglichen mit Placebo.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode vor Therapiebeginn (negativer Schwangerschaftstest) und über das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Tierexperimentelle Studien haben (wie auch unter Fingolimod) eine durch Siponimod hervorgerufene Embryo- und Fetotoxizität, sowie teratogene Wirkungen und Fehlbildungen gezeigt. Mayzent® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Daher ist während der Einnahme von Mayzent® und bis 10 Tage nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen.

Sicherheitsabstände:

Mayzent® darf nur nach längerem Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt beispielsweise nach Absetzen von Teriflunomid (Aubagio®) mindestens vier Wochen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit von Teriflunomid (Aubagio®) und damit verbundener potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist eine Auswaschung vor Umstellung notwendig. Nach Absetzen von Natalizumab (Tysabri®) muss eine Wartezeit von mindestens sechs Wochen eingehalten werden, bevor mit Mayzent® begonnen werden kann. Außerdem ist vor Beginn der Behandlung unbedingt ein MRT des Schädels durchzuführen, um eine durch Natalizumab verursachte und klinisch noch nicht bemerkbare PML soweit wie möglich auszuschließen. Nach Absetzen von Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron sollte die Wartezeit mindestens drei Monate betragen, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Ocrelizumab (Ocrevus®) mindestens sechs Monate. Eine Umstellung von Fingolimod (Gilenya®) ist ohne Wartezeit möglich. Der Beginn einer Behandlung mit Mayzent® nach

einer vorgehenden Therapie mit Alemtuzumab (Lemtrada®) wird nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den einzelnen Patienten.

Durch entsprechende Bluttests muss dokumentiert werden, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wiederhergestellt ist, bevor mit Mayzent® begonnen werden kann. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voranging, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologen erfolgen.

Therapiekontrolle:

▶ Vor der Behandlung mit Mayzent® wird Ihr behandelnder Arzt eine Untersuchung des sogenannten „Metabolisierungsstatus“ veranlassen. Dies erfolgt in der Regel mittels eines Wangenabstrichs oder einer Blutuntersuchung. Mayzent® wird im Körper über spezielle Enzyme, sogenannte CYPs, in der Leber abgebaut. Bei einem geringen Teil der Bevölkerung (ca. 0,5 %) liegt ein CYP2C9*3 / *3 Genotyp vor (sog. Slow metabolizer; langsame Verstoffwechsler), der dazu führen würde, dass Mayzent® im Körper nicht ausreichend abgebaut werden kann. Bei diesen Patienten darf Mayzent® nicht eingesetzt werden.

▶ Da Mayzent® wie oben beschrieben zu einer vorübergehenden Erniedrigung des Pulsschlags durch eine Verlangsamung der Impulsüberleitung vom rechten Herzvorhof auf die Herzkammern nach Therapiestart führen kann, wird Mayzent® nach einem vorgegebenen Schema über 5–6 Tage langsam aufdosiert. Hierunter wurde das Medikament in Studien in aller Regel gut vertragen. Details zum Einnahmeschema wird Ihnen Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt mitteilen. Wenn Mayzent® für vier oder mehr Tage am Stück nicht genommen wurde, ist eine erneute Eindosierung nötig.

▶ In einigen Fällen mit bestimmten kardialen Auffälligkeiten (s. o.) ist jedoch eine sechsstündige Beobachtungsphase nach der ersten Tabletteneinnahme notwendig (EKG zu Beginn und nach sechs Stunden, zusätzlich stündliche Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz). Der Überwachungszeitraum muss gegebenenfalls verlängert werden, wenn sich bei Ihnen nach sechs Stunden kardiale Auffälligkeiten zeigen.

▶ Vor der Behandlung mit Mayzent® sollte ein aktuelles EKG vorliegen.

▶ Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) gesehen werden. Es sollten außerdem Kontrollen des Blutbilds und der Leberwerte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Auch empfehlen wir, dass Ihre behandelnde Neurologin/Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich ein MRT des Schädels anfertigen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall ein aktuelles MRT und gegebenenfalls eine Untersuchung des Nervenwassers erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten, um Ursachen wie z. B. eine Hirninfektion so früh wie möglich zu erkennen.

▶ Bei Risikopatienten ist eine jährliche dermatologische Untersuchung unter Therapie zu empfehlen.

Absetzen von Mayzent®

Es liegen bislang nur unzureichende Erfahrungen mit dem Absetzen von Mayzent® vor. Unter der Therapie mit einer verwandten Substanz (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Gilenya®) kann es bei einigen Patienten (etwa 10 %) in einem Zeitraum von zwei bis vier Monaten zu einer verstärkten Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose kommen. Dies war vor allem dann der Fall, wenn Patienten schon vor Beginn mit Gilenya® eine hohe Krankheitsaktivität hatten oder wenn das Medikament nur unzureichend wirksam war.

Weitere wichtige Hinweise:

▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnden Ärzte (Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z. B. epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, halbseitige Sehstörungen, Sprachstörungen) auffallen.

▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Mayzent®-Therapie nicht angewendet werden.

▶ Bei der Einnahme von Mayzent® muss gegebenenfalls auf Interaktionen mit weiteren Medikamenten geachtet werden. Informieren Sie andere behandelnde Ärzte über Ihre Therapie mit Mayzent®.

▶ Der Erfolg einer Impfung kann unter Mayzent® beeinträchtigt sein. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Mayzent®

Ich habe die Packungsbeilage von Mayzent® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, den ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau / Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Mayzent® ausdrücklich zu.

Unterschrift Patientin / Patient

Anmerkungen der Ärztin / des Arztes zur Aufklärung:

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin / aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | | | |
|--|--|--|--|
| 1. Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 8. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapie)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 2. Hatten Sie jemals eine Aderhautentzündung am Auge (Uveitis)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 9. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z. B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 3. Leiden Sie an einer Herzkrankheit, insbesondere an einer Herzrhythmusstörung (veränderter Herzschlag)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 10. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z. B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 4. Nehmen Sie Medikamente wegen einer Herzerkrankung (insbes. Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), Kalziumkanal-Blocker oder andere Substanzen, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil, Diltiazem, Ivabradin, Digitalis-Präparate, Cholinesterase-Inhibitoren, Pilocarpin), Betablocker oder Carbamazepin ein? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 11. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 5. Leiden Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (z. B. COPD, Lungenfibrose)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 12. Wurden Sie in der Vergangenheit wegen eines Hauttumors behandelt (z. B. Basalzellkarzinom)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 6. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 13. Sind in Ihrer Familie Fälle eines hämophagozytischen Syndroms aufgetreten? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 7. Hatten Sie in der Vergangenheit eine Windpockeninfektion oder wurden Sie gegen Windpocken geimpft? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 14. Haben Sie mit Ihrem behandelnden Arzt über gegebenenfalls notwendige Impfungen gesprochen und liegt Ihr Impfausweis vor? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| | | 15. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: