

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ginolimod 0,5 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο των 0,5 mg περιέχει 0,5 mg φινγκολιμόδης (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης των 16 mm, με λευκό σώμα και κίτρινο κάλυμμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ginolimod ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) για τις ακόλουθες ομάδες ενηλίκων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω:

- ασθενείς με υψηλής ενεργότητας νόσο παρά την πλήρη και επαρκή θεραπευτική αγωγή με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (για εξαιρέσεις και πληροφορίες αναφορικά με τις περιόδους έκπλυσης βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

ή

- ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, η οποία ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία μέσα σε ένα έτος, και με μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

#### Δοσολογία

Σε ενήλικες, η συνιστώμενη δόση της φινγκολιμόδης είναι ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος:

- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος  $\leq 40$  kg: ένα καψάκιο των 0,25 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.
- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος  $> 40$  kg: ένα καψάκιο των 0,5 mg το οποίο λαμβάνεται από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που αρχίζουν με καψάκια των 0,25 mg και στη συνέχεια αποκτούν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να αλλάζουν σε καψάκια των 0,5 mg.

Κατά τη μετάβαση από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg, συνιστάται η επανάληψη της ίδιας παρακολούθησης της πρώτης δόσης, όπως κατά την έναρξη της θεραπείας.

Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης συνιστάται και κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε περίπτωση διακοπής της για:

- μία ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.
- περισσότερες από 7 ημέρες κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 3 και 4 της θεραπείας.
- πάνω από 2 εβδομάδες μετά από θεραπεία ενός μηνός.

Εάν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από τις προαναφερθείσες, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση, σύμφωνα με το πρόγραμμα (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Το Ginolimod πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φινγκολιμόδη δε μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία στις πιλοτικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Με βάση κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δε χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Ginolimod δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Αν και δε χρειάζονται αναπροσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εντούτοις απαιτείται προσοχή όταν ξεκινά η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά μεταξύ 10-12 ετών (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Το Ginolimod μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται πάντοτε ακέραια, χωρίς να ανοίγονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
- Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες ή εκείνων που είναι ανοσοκατεσταλμένοι από προηγούμενες θεραπείες).
- Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις (ηπατίτιδα, φυματίωση).
- Ενεργές κακοήθειες.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίας Child-Pugh C).
- Ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) τους τελευταίους 6 μήνες, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (χρήζουσα ενδονοσοκομειακής θεραπείας) ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά NYHA (New York Heart Association) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες που απαιτούν αντιαρρυθμική θεραπεία με τάξης Ia ή τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, Mobitz τύπου II ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό τρίτου βαθμού ή με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, εάν δεν έχουν βηματοδότη (βλ.

παράγραφο 4.4).

- Ασθενείς με παράταση του διαστήματος QTc  $\geq 500$  msec κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, συμπεριλαμβανομένων και μεμονωμένων αναφορών παροδικού πλήρη κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Μετά την πρώτη δόση, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ξεκινά μέσα σε μία ώρα και κορυφώνεται εντός 6 ωρών. Η επίδραση αυτή της πρώτης χορήγησης εμμένει κατά τις επόμενες ημέρες, μολονότι συνήθως ηπιότερη, και συνήθως υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε ένα μήνα. Ωστόσο, μεμονωμένοι ασθενείς πιθανό να μην επιστρέψουν στον αρχικό καρδιακό ρυθμό έως το τέλος του πρώτου μήνα. Οι ανωμαλίες στην αγωγιμότητα ήταν, κατά κανόνα, παροδικές και ασυμπτωματικές. Συνήθως δεν απαιτούσαν θεραπεία και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες υπό θεραπεία. Εάν χρειαστεί, η επαγόμενη από τη φινγκολιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να υποστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πριν από την πρώτη δόση του Ginolimod και 6 ώρες μετά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, με μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα. Συνιστάται παρακολούθηση με συνεχές ΗΚΓ (πραγματικού χρόνου) κατά τη διάρκεια αυτού του δώρου.

Οι ίδιες προφυλάξεις της πρώτης δόσης συνιστώνται και στην περίπτωση που οι ασθενείς μεταβαίνουν από την ημερήσια δόση των 0,25 mg στη δόση των 0,5 mg.

Σε περίπτωση που εμφανιστούν συμπτώματα σχετιζόμενα με τη μετα-δοσολογική βραδυαρρυθμία, πρέπει να ξεκινά κατάλληλος κλινικός χειρισμός και η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής χρειαστεί φαρμακευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης της πρώτης δόσης, πρέπει να διασφαλίζεται ολονύκτια παρακολούθηση σε ιατρική μονάδα και η παρακολούθηση της πρώτης δόσης να επαναλαμβάνεται και μετά τη δεύτερη δόση του Ginolimod.

Εάν ο καρδιακός ρυθμός στις 6 ώρες είναι ο χαμηλότερος από τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ένδειξη ότι πιθανό να μην έχει ακόμη εκδηλωθεί η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά), η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται κατά τουλάχιστον 2 ώρες και μέχρι να αυξηθεί ξανά ο καρδιακός ρυθμός. Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι  $<45$  bpm σε ενήλικες,  $<55$  bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, ή  $<60$  bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 10 έως κάτω των 12 ετών ή το ΗΚΓ εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή διάστημα QTc  $\geq 500$  msec, πρέπει να διενεργείται παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση), και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή πρέπει επίσης να οδηγεί σε παρατεταμένη παρακολούθηση (τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση).

Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μπορεί να επανεμφανιστούν κατά την επανέναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και το χρόνο από την έναρξη της θεραπείας. Η ίδια παρακολούθηση της πρώτης δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας συνιστάται και σε περίπτωση διακοπής της (βλ. παράγραφο 4.2).

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αναστροφής του επάρματος T έχουν αναφερθεί σε ενήλικες ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Σε περίπτωση αναστροφής του επάρματος T, ο συνταγογράφος θα πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σχετιζόμενα με ισχαιμία του μυοκαρδίου. Εάν υπάρχει υποψία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, συνιστάται να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.

Λόγω του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, το Ginolimod δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό, ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας, υποτροπιάζοντων συγκοπτικών επεισοδίων ή καρδιακής ανακοπής, ή σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT ( $QT_c > 470$  msec [ενήλικες γυναίκες],  $QT_c > 460$  msec [θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς] ή  $> 450$  msec [ενήλικες και παιδιατρικοί άρρενες]), μη ελεγχόμενη υπέρταση ή σοβαρή υπνική άπνοια (βλ. παράγραφο 4.3). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Ginolimod πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων και θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της αγωγής, ώστε να καθορίζεται ο πιο κατάλληλος τρόπος παρακολούθησης. Συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση, τουλάχιστον ολονύκτια, κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα. Τάξης Ia και τάξης III αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades des pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η εμπειρία με τη φινγκολιμόδη είναι περιορισμένη σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται αγωγή με β- αναστολείς, αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή με άλλες δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη). Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη σχετίζεται με επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.8 «Βραδυαρρυθμία»), η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των δραστικών ουσιών κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να σχετιστεί με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής συνεργικής δράσης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με Ginolimod δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αγωγή με αυτές τις δραστικές ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με Ginolimod θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας με Ginolimod, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικό προϊόν που δε μειώνει τον καρδιακό ρυθμό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν η θεραπεία που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό δε μπορεί να διακοπεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή του καρδιολόγου για τον καθορισμό του κατάλληλου τρόπου παρακολούθησης της πρώτης δόσης και συνιστάται παρατεταμένη παρακολούθηση τουλάχιστον ολονύχτια (βλ. παράγραφο 4.5).

### Διάστημα QT

Σε διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT με δόσεις 1,25 ή 2,5 mg φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση, όταν ήταν ακόμη παρούσα η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της φινγκολιμόδης, η θεραπεία με φινγκολιμόδη οδήγησε σε παράταση του  $QT_{cI}$ , με το ανώτατο όριο του 90% CI  $\leq 13,0$  ms. Δεν υπάρχει συσχέτιση δόσης ή έκθεσης-ανταπόκρισης στη φινγκολιμόδη και στην παράταση του  $QT_{cI}$ . Δεν υπάρχει σταθερή ένδειξη αυξημένης επίπτωσης σημαντικά παθολογικών τιμών του  $QT_{cI}$ , είτε ως απόλυτων τιμών είτε ως μεταβολών από τις αρχικές τιμές, που να συσχετίζονται με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Στις μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην παράταση του διαστήματος  $QT_c$ , όμως στις κλινικές μελέτες δε συμμετείχαν ασθενείς υψηλού κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανό να επιμηκύνουν το διάστημα  $QT_c$  είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σε ασθενείς με σχετικούς παράγοντες κινδύνου, όπως για παράδειγμα, υποκαλιαιμία ή συγγενή παράταση του QT.

### Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις

Η φινγκολιμόδη ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις, μεταξύ των οποίων ευκαιριακές λοιμώξεις που πιθανό να είναι θανατηφόρες, και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικά του δέρματος. Οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς προσεκτικά, ιδιαίτερα εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή με γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε περίπτωση εικαζόμενου τέτοιου κινδύνου, ο γιατρός θα πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4 «Λοιμώξεις» & «Νεοπλάσματα του δέρματος» και παράγραφο 4.8 «Λεμφώματα»).

### Λοιμώξεις

Κύρια φαρμακοδυναμική δράση της φινγκολιμόδης είναι η δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% της αρχικής τους τιμής. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη παρακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς του λεμφικού συστήματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ginolimod, πρέπει να είναι διαθέσιμη μια πρόσφατη (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) γενική εξέταση αίματος. Συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικά γενική εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τον 3 μήνα και στη συνέχεια τουλάχιστον ετησίως, και σε περίπτωση εμφάνισης σημείων λοίμωξης. Εάν επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων  $<0,2 \times 10^9/l$ , πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία έως την επαναφορά, διότι στις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με φινγκολιμόδη διεκόπτετο σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων  $<0,2 \times 10^9/l$ .

Η έναρξη της θεραπείας με Ginolimod πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την αποδρομή της.

Οι επιδράσεις του Ginolimod στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης. Κατά την αξιολόγηση ασθενή με εικαζόμενη λοίμωξη δυνητικά σοβαρή, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του σε γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία λοιμώξεων. Στους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν αμέσως στο γιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης.

Προσωρινή διακοπή του Ginolimod πρέπει να εξετάζεται εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη και πρέπει να μελετάται η σχέση οφέλους-κινδύνου πριν την επανέναρξη της θεραπείας.

Η απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας μπορεί να διαρκέσει έως και δύο μήνες και επομένως πρέπει να συνεχίζεται η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης έως και 2 μήνες μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

### Ιογενής ερπητική λοίμωξη

Σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή και ενίοτε θανατηφόρες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας προκαλούμενες από τους ιούς του απλού έρπητα και ανεμοβλογιάς-ζωστήρα έχουν παρατηρηθεί με τη φινγκολιμόδη οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης εγκεφαλίτιδας, μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας, το Ginolimod πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για την αντίστοιχη λοίμωξη.

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ανοσία τους έναντι της ανεμοβλογιάς πριν από τη θεραπεία με Ginolimod. Συνιστάται οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους σχήματος εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμοβλογιάς να υπόκεινται σε έλεγχο αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμοβλογιάς-ζωστήρα (VZV) πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη. Για τους VZV αρνητικούς ασθενείς συνιστάται πλήρες σχήμα

εμβολιασμού με εμβόλιο ανεμοβλογιάς πριν από την έναρξη της θεραπείας με GInolimod (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη πρέπει να αναβάλλεται για ένα μήνα ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης επίδραση του εμβολιασμού.

#### Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα

Περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (μιας μυκητιασικής λοίμωξης), ενίοτε θανατηφόρου, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά μετά από περίπου 2-3 έτη θεραπείας, αν και η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμβατά με κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (π.χ. κεφαλαλγία συνοδευόμενη από νοητικές μεταβολές όπως σύγχυση, ψευδαισθήσεις και/ή μεταβολές της προσωπικότητας) θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Εάν διαγνωστεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ανασταλεί η αγωγή με φινγκολιμόδη και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να συγκαλείται διεπιστημονικό συμβούλιο (π.χ. με ειδικό λοιμωξιολόγο) σε περίπτωση που απαιτείται επανέναρξη της φινγκολιμόδης.

#### Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Η PML είναι μια ευκαιριακή λοίμωξη οφειλόμενη στον ιό John Cunningham (JCV), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος ή να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία. Περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί μετά από περίπου 2-3 έτη μονοθεραπείας χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ναταλιζουμάμπη. Αν και ο εκτιμώμενος κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται με τη σωρευτική έκθεση με την πάροδο του χρόνου, η ακριβής σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας παραμένει άγνωστη. Πρόσθετες περιπτώσεις PML έχουν αναφερθεί σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με ναταλιζουμάμπη, η οποία έχει γνωστή συσχέτιση με την PML. Η PML μπορεί να εμφανιστεί μόνο παρουσία JCV λοίμωξης. Εάν γίνει έλεγχος για JCV, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η επίδραση της λεμφοπενίας στην ακρίβεια της εξέτασης αντι-JCV αντισωμάτων δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ένας αρνητικός έλεγχος αντι-JCV αντισωμάτων δεν αποκλείει την πιθανότητα μεταγενέστερης JCV λοίμωξης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη μια αρχική MRI (συνήθως εντός 3 μηνών) ως αναφορά. Μπορεί να υπάρχουν εμφανή ευρήματα στην MRI πριν από την εκδήλωση κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια των τακτικών MRI (σύμφωνα με τις εθνικές και τοπικές οδηγίες), οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για βλάβες που υποδηλώνουν PML. Η MRI μπορεί να θεωρηθεί μέρος της αυξημένης επαγρύπνησης σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για PML. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ασυμπτωματικής PML με βάση τα ευρήματα της MRI και θετικό JCV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε ασθενείς που λάμβαναν φινγκολιμόδη. Εάν υπάρχει υποψία PML, η MRI θα πρέπει να διενεργείται άμεσα για διαγνωστικούς λόγους και η θεραπεία με φινγκολιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλειστεί η PML.

#### Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη σε μετεγκριτικές συνθήκες. Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο του εμβολιασμού έναντι του HPV πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις εμβολιασμού. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

#### Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς διαταραχές της όρασης έχει αναφερθεί στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg και παρουσιάστηκε κυρίως στους πρώτους 3-4 μήνες θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική εκτίμηση στους 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν οι ασθενείς αναφέρουν οπτικές διαταραχές οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας.

Ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Συνιστάται ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό ραγοειδίτιδας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εκτίμηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επανεκτιμώνται για όσο διάστημα βρίσκονται υπό θεραπεία.

Η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται διακοπή του Ginolimod εάν ένας ασθενής αναπτύξει οίδημα ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για το αν η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει ή όχι μετά την υποχώρηση του οιδήματος της ωχράς κηλίδας πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους για κάθε ασθενή ξεχωριστά.

### Ηπατική βλάβη

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, κυρίως τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) αλλά και γ-γλουταμυλική τρανσφεράση (GGT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη. Έχουν επίσης αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας χρήζουσας μεταμόσχευσης ήπατος και περιπτώσεις κλινικά σημαντικής ηπατικής βλάβης. Σημεία ηπατικής βλάβης, στα οποία περιλαμβάνονται σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων ορού και αύξηση της ολικής χολερυθρίνης, έχουν παρατηρηθεί ακόμη και δέκα ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση και έχουν επίσης αναφερθεί μετά από παρατεταμένη χρήση. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν αυξήσεις της ALT τριπλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες στο 8,0% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg συγκριτικά με το 1,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις πενταπλάσιες του ULN παρατηρήθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη και στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε κλινικές δοκιμές, η φινγκολιμόδη διεκόπητο εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από πενταπλάσια του ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε επανεμφάνιση των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών, γεγονός που υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση με τη φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα τρανσαμινασών ορού επανήλθαν στις φυσιολογικές τιμές εντός περίπου 2 μηνών μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης.

Η φινγκολιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια (Child-Pugh κατηγορία C) και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Εξαιτίας των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με ενεργό ιογενή ηπατίτιδα μέχρι την υποχώρησή της.

Πρόσφατες (π.χ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις επιπέδων τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να είναι διαθέσιμες πριν την έναρξη της θεραπείας. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, οι ηπατικές τρανσαμινάσες και η χολερυθρίνη ορού πρέπει να ελέγχονται κατά τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα έως 2 μήνες μετά τη διακοπή του Ginolimod. Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες υπερβαίνουν το τριπλάσιο αλλά είναι κάτω από το πενταπλάσιο του ULN χωρίς αύξηση της χολερυθρίνης ορού, πρέπει να καθιερώνεται συχνότερη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μετρήσεις της χολερυθρίνης ορού και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), ώστε να διαπιστώνονται πιθανές περαιτέρω αυξήσεις και να διακρίνεται πιθανή εναλλακτική αιτιολογία της ηπατικής δυσλειτουργίας. Εάν οι ηπατικές τρανσαμινάσες είναι τουλάχιστον πενταπλάσιες του ULN ή τουλάχιστον τριπλάσιες του ULN σχετιζόμενες με οποιαδήποτε αύξηση της χολερυθρίνης ορού, το Ginolimod πρέπει να διακόπτεται. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να συνεχίζεται. Εάν τα επίπεδα ορού επανέλθουν στο φυσιολογικό (συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης κατά την οποία εντοπίζεται εναλλακτική αιτία της ηπατικής δυσλειτουργίας), το Ginolimod μπορεί να ξαναρχίσει επί τη βάση μιας προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον ασθενή.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να

ελέγχονται άμεσα τα ηπατικά ένζυμα και η χολερυθρίνη και πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η θεραπεία δεν πρέπει να ξαναρχίζει, εκτός εάν μπορεί να στοιχειοθετηθεί μια εύλογη εναλλακτική αιτιολογία για τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής βλάβης.

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν Ginolimod, η χορήγηση του Ginolimod πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου.

#### Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Στις προεγκριτικές κλινικές δοκιμές αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτική αγωγή υπέρταση και συνιστάται ειδική φροντίδα εάν χορηγείται Ginolimod σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Σε κλινικές δοκιμές στη σκλήρυνση κατά πλάκας, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση της συστολικής πίεσης κατά περίπου 3 mmHg και της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 1 mmHg, η οποία παρατηρήθηκε πρώτη φορά 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Στη διετή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV<sub>1</sub>) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη, ξεκινώντας τον 1ο μήνα και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το Ginolimod πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονοπάθεια, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχουν αναφερθεί στη δόση των 0,5 mg σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αιφνίδια έναρξη σοβαρής κεφαλαλγίας, ναυτία, έμετο, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διαταραχές της όρασης και επιληπτική κρίση. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση στη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές συνέπειες. Σε πιθανολογούμενο PRES, το Ginolimod θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της φινγκολιμόδης κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπεία με τεριφλουνομίδη, φουμαρικό διμεθυλεστέρα ή αλεμτουζουμάμπη σε Ginolimod. Κατά τη μετάβαση των ασθενών από άλλη τροποποιητική της νόσου θεραπεία σε Ginolimod, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας, προκειμένου να αποφεύγονται πρόσθετες ανοσολογικές επιδράσεις, ενώ ταυτόχρονα πρέπει να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται γενική εξέταση αίματος (CBC) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ginolimod, ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υφίστανται πλέον οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία).

Το Ginolimod μπορεί γενικά να ξεκινάει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης.

Για το φουμαρικό διμεθυλεστέρα, η περίοδος έκπλυσης θα πρέπει να είναι ικανή για την επαναφορά του αιμοδιαγράμματος σε φυσιολογικά επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ginolimod.

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, η αποβολή της συνήθως διαρκεί έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η τεριφλουνομίδη αποβάλλεται επίσης βραδέως από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, η κάθαρση της τεριφλουνομίδης από το πλάσμα μπορεί να διαρκέσει από αρκετούς μήνες έως και 2 έτη. Συνιστάται μια διαδικασία επιτάχυνσης της αποβολής, όπως αυτή ορίζεται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της τεριφλουνομίδης ή εναλλακτικά η περίοδος έκπλυσης δε θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3,5 μήνες. Απαιτείται προσοχή ως προς τις πιθανές ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις κατά τη μετάβαση των ασθενών από ναταλιζουμάμπη ή τεριφλουνομίδη σε Ginolimod.

Η αλεμτουζουμάμπη ασκεί ισχυρές και παρατεταμένες ανοσοκατασταλτικές δράσεις. Επειδή η πραγματική διάρκεια των δράσεων αυτών είναι άγνωστη, δε συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Ginolimod μετά την αλεμτουζουμάμπη, εκτός εάν τα οφέλη μιας τέτοιας θεραπείας υπερέχουν σαφώς των κινδύνων για τον κάθε ασθενή.

Η απόφαση να χορηγηθεί παρατεταμένη ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εκτίμηση.

#### Συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450

Ο συνδυασμός της φινγκολιμίδης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP450 θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό (St John's Wort) δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Κακοήθειες

##### Δερματικές κακοήθειες

Βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και άλλα νεοπλάσματα του δέρματος, τα οποία περιλαμβάνουν κακώθες μελάνωμα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, σάρκωμα Kaposi και καρκίνωμα Merkel, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ginolimod (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται επαγρύπνηση για δερματικές βλάβες και συνιστάται ιατρική αξιολόγηση του δέρματος κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εκτίμηση. Ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε δερματολόγο σε περίπτωση που εντοπίζονται ύποπτες βλάβες.

Εξαιτίας του πιθανού κινδύνου κακοηθειών του δέρματος, στους ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμίδη θα πρέπει να γίνεται σύσταση να μην εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δε θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA.

##### Λεμφώματα

Υπήρξαν περιπτώσεις λεμφώματος στις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ήταν ετερογενείς ως προς τη φύση τους, κυρίως λέμφωμα μη Hodgkin, συμπεριλαμβανομένων λεμφωμάτων Β-κυττάρων και Τ-κυττάρων. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις δερματικού λεμφώματος Τ-κυττάρων (σπογγοειδής μυκητίαση). Επίσης, έχει παρατηρηθεί μία θανατηφόρα περίπτωση λεμφώματος Β-κυττάρων θετική σε ιό Epstein Barr (EBV). Εάν υπάρχει υπόνοια για λέμφωμα, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εξαιτίας του κινδύνου για το έμβryo, η φινγκολιμίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για το έμβryo, πρέπει να διαθέτουν ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 2 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6 και τις πληροφορίες που περιέχονται στο Πακέτο Πληροφοριών για τον Ιατρό).

### Ογκόμορφες βλάβες

Σπάνιες περιπτώσεις ογκόμορφων απομυελινωτικών βλαβών σχετιζόμενων με υποτροπή της ΣΚΠ έχουν αναφερθεί σε μετεγκριτικές συνθήκες. Σε περίπτωση σοβαρών υποτροπών, θα πρέπει να γίνεται MRI για να αποκλειστούν οι ογκόμορφες απομυελινωτικές βλάβες. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται από τον ιατρό για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά λαμβάνοντας υπόψη τα ατομικά οφέλη και τους κινδύνους.

### Επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (rebound) μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης

Σε μετεγκριτικό πλαίσιο, σοβαρή υποτροπή της νόσου έχει παρατηρηθεί σπάνια, σε ορισμένους ασθενείς που σταματούν τη φινγκολιμόδη. Αυτό έχει γενικά παρατηρηθεί εντός 12 εβδομάδων από τη διακοπή της φινγκολιμόδης, αλλά έχει επίσης αναφερθεί και σε διάστημα έως και 24 εβδομάδων μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Συνιστάται επομένως προσοχή όταν διακόπτεται η θεραπεία με φινγκολιμόδη. Εάν κρίνεται απαραίτητη η διακοπή της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επανεμφάνισης εξαιρετικά υψηλής ενεργότητας της νόσου και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετικά σημεία και συμπτώματα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία όποτε απαιτείται (βλ. «Διακοπή της θεραπείας» παρακάτω).

### Διακοπή της θεραπείας

Εάν ληφθεί απόφαση διακοπής της θεραπείας με Ginolimod, χρειάζεται διάστημα έκπλυσης 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία, με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής, για την κάθαρση της φινγκολιμόδης από την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα, επανέρχεται σταδιακά στο φυσιολογικό εύρος μέσα σε 1-2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας, στην πλειονότητα των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1), μολονότι η πλήρης αποκατάσταση μπορεί να απαιτήσει σημαντικά μεγαλύτερο διάστημα σε κάποιους ασθενείς. Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του μεσοδιαστήματος θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του Ginolimod μπορεί να οδηγήσει σε συνεργιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου συνιστάται προσοχή.

Συνιστάται επίσης προσοχή όταν διακόπτεται η θεραπεία με φινγκολιμόδη εξαιτίας του κινδύνου rebound (βλ. «Επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (rebound) μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης» παραπάνω). Εάν η διακοπή του Ginolimod κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο αυτή για σημεία σχετιζόμενα με πιθανό rebound.

### Επίδραση στον ορολογικό έλεγχο

Δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα με την ανακατανομή τους στα δευτερεύοντα όργανα του λεμφικού συστήματος, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενή που λαμβάνει Ginolimod. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, το προφίλ ασφάλειας είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες και συνεπώς οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις που ισχύουν για τους ενήλικες εφαρμόζονται και στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ειδικότερα, όταν συνταγογραφείται το Ginolimod σε παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα εξής:

- Θα πρέπει να τηρούνται οι προφυλάξεις που αφορούν τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. «Βραδυαρρυθμία» παραπάνω). Οι ίδιες προφυλάξεις, όπως αυτές της πρώτης δόσης, συνιστώνται και όταν οι ασθενείς μεταβαίνουν από την ημερήσια δόση των 0,25 mg σε αυτή των 0,5 mg.
- Στην ελεγχόμενη παιδιατρική μελέτη D2311, αναφέρθηκαν περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, άγχους, καταθλιπτικής διάθεσης και κατάθλιψης με υψηλότερη επίπτωση στους ασθενείς υπό

θεραπεία με φινγκολιμόδη συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α. Απαιτείται προσοχή σ' αυτή την πληθυσμιακή υποομάδα (βλ. «Παιδιατρικός πληθυσμός» στην παράγραφο 4.8).

- Ήπιες μεμονωμένες αυξήσεις της χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με Ginolimod.
- Συνιστάται οι παιδιατρικοί ασθενείς να ολοκληρώνουν όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ginolimod (βλ. «Λοιμώξεις» παραπάνω).
- Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά μεταξύ 10–12 ετών, κάτω των 40 kg ή σε στάδιο Tanner <2 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Απαιτείται προσοχή σε αυτές τις υποομάδες, λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών από την κλινική μελέτη.
- Μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν πρέπει να συγχωρηγούνται λόγω του κινδύνου συνεργιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Χρειάζεται επίσης προσοχή κατά τη μετάβαση ασθενών από θεραπείες μακράς δράσεως με επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, όπως η ναταλιζουμάμπη, η περιφλουνομίδη ή η μιτοξανδρόνη, σε Ginolimod (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η ταυτόχρονη θεραπεία των υποτροπών με βραχεία χορήγηση κορτικοστεροειδών δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων.

##### Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και δύο μηνών μετά τη θεραπεία με Ginolimod, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο λοιμώξεων και πρέπει συνεπώς να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

##### Δραστικές ουσίες που προκαλούν βραδυκαρδία

Η φινγκολιμόδη έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με ατενολόλη και διλτιαζέμη. Όταν η φινγκολιμόδη συγχωρηγήθηκε με ατενολόλη σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε πρόσθετη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά 15% στην έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη, μια επίδραση που δεν παρατηρείται με τη διλτιαζέμη. Η θεραπεία με Ginolimod δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς ή άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες δύνανται να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό, όπως αντιαρρυθμικά τάξεως Ια και ΙΙΙ, αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη), ιβαμπραδίνη, διγοξίνη, αντιχολινεστερασικούς παράγοντες ή πιλοκαρπίνη, λόγω των πιθανών συνεργικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο της θεραπείας αυτών των ασθενών με Ginolimod, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου για αλλαγή της αγωγής σε φαρμακευτικά προϊόντα που δε μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας και συνιστάται τουλάχιστον ολονύκτια παρακολούθηση σε περίπτωση που δε μπορεί να διακοπεί η αγωγή που μειώνει τον καρδιακό ρυθμό.

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στη φινγκολιμόδη

Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP4F2. Άλλα ένζυμα όπως το CYP3A4 μπορεί επίσης να συμβάλλουν στο μεταβολισμό της, ιδιαίτερα σε περίπτωση ισχυρής επαγωγής του CYP3A4. Ισχυροί αναστολείς των πρωτεϊνών μεταφοράς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη διάθεση της φινγκολιμόδης. Η συγχωρήγηση φινγκολιμόδης με κετοконаζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,7 φορές της έκθεσης στη φινγκολιμόδη και στη φωσφορική φινγκολιμόδη (AUC) με αναστολή του CYP4F2. Συνιστάται προσοχή με τις δραστικές ουσίες που δύνανται να αναστέλλουν το CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αζόλες

αντιμυκητιασικά, κάποιες μακρολίδες όπως η κλαριθρομυκίνη ή η τελιθρομυκίνη).

Η συγχορήγηση καρβαμαζεπίνης 600 mg δύο φορές ημερησίως σε σταθεροποιημένη κατάσταση και μιας εφάπαξ δόσης φινγκολιμόδης 2 mg μείωσε την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της κατά 40% περίπου. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, π.χ. η ριφαμπικίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η εφαιβιρένζη και το υπερικό, μπορεί να μειώσουν την AUC της φινγκολιμόδης και του μεταβολίτη της τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό. Επειδή αυτό θα μπορούσε δυνητικά να επηρεάσει αρνητικά την αποτελεσματικότητα, η συγχορήγηση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση με υπερικό δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της φινγκολιμόδης σε άλλες δραστικές ουσίες

Η φινγκολιμόδη είναι απίθανο να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως από τα ένζυμα του CYP450 ή από υποστρώματα των κύριων πρωτεϊνών μεταφοράς.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με κυκλοσπορίνη δεν επέφερε οποιαδήποτε μεταβολή στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη ή στην έκθεση στη φινγκολιμόδη. Επομένως, η φινγκολιμόδη δεν αναμένεται να μεταβάλει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4.

Η συγχορήγηση φινγκολιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικά (αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη) δεν επέφερε καμία μεταβολή στην έκθεση στα από του στόματος αντισυλληπτικά. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της φινγκολιμόδης στην έκθεση σε αυτά.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η φινγκολιμόδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Ως εκ τούτου, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και θα πρέπει να γίνεται ενημέρωση σχετικά με το σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί 2 μήνες μετά τη διακοπή του Ginolimod, δεδομένου ότι η φινγκολιμόδη χρειάζεται περίπου 2 μήνες για να αποβληθεί από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικά μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στο Πακέτο Πληροφοριών για τον Ιατρό. Αυτά τα μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται πριν η φινγκολιμόδη συνταγογραφηθεί σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν διακοπεί η θεραπεία με φινγκολιμόδη για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή επανεμφάνιση της ενεργότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο, τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία υποδεικνύουν ότι η χρήση της φινγκολιμόδης σχετίζεται με αυξημένο κατά 2 φορές κίνδυνο πρόκλησης μείζονων συγγενών διαμαρτιών όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συγκριτικά με τη συχνότητα που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό (2-3%, EUROCAT).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες μείζονες διαμαρτίες είναι οι ακόλουθες:

- Συγγενής καρδιοπάθεια όπως ελλείμματα μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος, τετραλογία Fallot
- Νεφρικές ανωμαλίες
- Μυοσκελετικές ανωμαλίες

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της φινγκολιμόδης στον τοκετό.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του εμβρύου και ανωμαλιών οργάνων, κυρίως μονήρη αρτηριακό κορμό και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη (υποδοχέας της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης) είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση.

Κατά συνέπεια, η φινγκολιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται 2 μήνες πριν από τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η φινγκολιμόδη πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να δίνεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβryo που σχετίζονται με τη θεραπεία και θα πρέπει να διεξάγονται υπερηχογραφικές εξετάσεις

### Θηλασμός

Η φινγκολιμόδη απεκκρίνεται κατά το θηλασμό στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της φινγκολιμόδης στα θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν Ginolimid δεν πρέπει να θηλάζουν.

### Γονιμότητα

Δεδομένα από προκλινικές μελέτες δε δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η φινγκολιμόδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Εντούτοις, κατά την έναρξη της θεραπείας ενδέχεται να εμφανιστεί περιστασιακά ζάλη ή υπνηλία. Κατά την έναρξη του Ginolimid συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για διάστημα 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4 «Βραδυαρρυθμία»).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επιπολασμός  $\geq 10\%$ ) στη δόση των 0,5 mg ήταν κεφαλαλγία (24,5%), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (15,2%), διάρροια (12,6%), βήχας (12,3%), γρίπη (11,4%), παραρρινοκολπίτιδα (10,9%) και οσφυαλγία (10,0%).

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες και οι προερχόμενες από την εμπειρία σε μετεγκριτικές συνθήκες, από αυθόρμητες αναφορές ή βιβλιογραφικές περιπτώσεις, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν με χρήση της παρακάτω συνθήκης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστής συχνότητας (δε μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές:	Γρίπη Παραρρινοκολπίτιδα
Συχνές:	Ερπητικές λοιμώξεις Βρογχίτιδα Τριχοφυτία ποικιλόχρους
Όχι συχνές:	Πνευμονία

Μη γνωστής συχνότητας:	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)** Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις**
<b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Συχνές:	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Όχι συχνές:	Κακόηθες μελάνωμα****
Σπάνιες:	Λέμφωμα*** Καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο****
Πολύ σπάνιες:	Σάρκωμα Kaposi****
Μη γνωστής συχνότητας:	Καρκίνωμα Merkel***
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Λεμφοπενία Λευκοπενία
Όχι συχνές:	Θρομβοπενία
Μη γνωστής συχνότητας:	Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία*** Περιφερικό οίδημα***
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Μη γνωστής συχνότητας:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μεταξύ των οποίων εξάνθημα, κνίδωση και αγγειοοίδημα, με την έναρξη της θεραπείας***
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Κατάθλιψη
Όχι συχνές:	Καταθλιπτική διάθεση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Συχνές:	Ζάλη Ημικρανία
Όχι συχνές:	Επιληπτική κρίση
Σπάνιες:	Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)*
Μη γνωστής συχνότητας:	Σοβαρή υποτροπή της νόσου μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης***
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Θαμπή όραση
Όχι συχνές:	Οίδημα της ωχράς κηλίδας
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Βραδυκαρδία Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Πολύ σπάνιες:	Αναστροφή του επάρματος T***
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Υπέρταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Πολύ συχνές:	Βήχας
Συχνές:	Δύσπνοια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια
Όχι συχνές:	Ναυτία***
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Μη γνωστής συχνότητας:	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια***
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Συχνές:	Έκζεμα Αλωπεκία Κνησμός
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές:	Οσφυαλγία
Συχνές:	Μυαλγία Αρθραλγία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές:	Εξασθένιση

Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές:	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (αυξημένες τιμές τρανσαμινάσης της αλανίνης, γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης, ασπαρτικής τρανσαμινάσης)
Συχνές:	Μειωμένο βάρος*** Αυξημένα τριγλυκερίδια αίματος
Όχι συχνές:	Μειωμένος αριθμός ουδετεροφύλων
<p>* Η κατηγορία συχνότητας βασίστηκε σε εικαζόμενη έκθεση στη φινγκολιμόδη 10.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.</p> <p>** PML και κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>*** Ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία.</p> <p>**** Η κατηγορία συχνότητας και η αξιολόγηση του κινδύνου βασίστηκαν σε εκτιμώμενη έκθεση στη φινγκολιμόδη 0,5 mg περισσότερων από 24.000 ασθενών σε όλες τις κλινικές μελέτες.</p>	

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η συνολική συχνότητα λοιμώξεων (65,1%) στη δόση των 0,5 mg ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, κυρίως βρογχίτιδα, και σε μικρότερο βαθμό ερπητική λοίμωξη και πνευμονία, ήταν συχνότερες σε ασθενείς που λάμβαναν φινγκολιμόδη. Ορισμένες περιπτώσεις γενικευμένης ερπητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων, έχουν αναφερθεί ακόμη και στη δόση των 0,5 mg.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από ευκαιριακά παθογόνα, όπως ιογενείς (π.χ. από ιό ανεμοβλογιάς ζωστήρα [VZV]), ιό John Cunningham [JCV] που προκαλεί Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια, ιό του απλού έρπητα [HSV]), μυκητιασικές (π.χ. κρυπτοκοκκικές συμπεριλαμβανομένης της κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας) ή βακτηριακές (π.χ. άτυπο μυκοβακτηρίδιο), ορισμένες εκ των οποίων ήταν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), συμπεριλαμβανομένου του θηλώματος, δυσπλασία, κονδυλώματα και καρκίνος σχετιζόμενος με τον HPV έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με φινγκολιμόδη σε μετεγκριτικές συνθήκες. Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της φινγκολιμόδης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο του εμβολιασμού έναντι του HPV πριν από την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις εμβολιασμού. Συνιστάται έλεγχος για ανίχνευση καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του Pap test, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

#### Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας παρουσιάστηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 0,5 mg και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν την υψηλότερη δόση των 1,25 mg. Η πλειονότητα των περιπτώσεων παρουσιάστηκε μέσα στους πρώτους 3-4 μήνες της θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν σε συνήθη οφθαλμολογική εξέταση. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικώς βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επανέκθεση δεν έχει αξιολογηθεί.

Η συχνότητα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας αυξάνεται σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ιστορικό ραγοειδίτιδας (17% με ιστορικό ραγοειδίτιδας έναντι 0,6% χωρίς ιστορικό ραγοειδίτιδας). Το Glinolimod δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σακχαρώδη διαβήτη, μία νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε κλινικές μελέτες μεταμόσχευσης νεφρού, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η θεραπεία με φινγκολιμόδη 2,5 mg και 5 mg οδήγησε σε διπλάσια αύξηση της συχνότητας του οιδήματος της ωχράς κηλίδας.

#### Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να συσχετίζεται με καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού διαπιστώθηκε εντός 6 ωρών μετά την έναρξη της θεραπείας, με μειώσεις του μέσου καρδιακού ρυθμού κατά 12-13 παλμούς το λεπτό για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg. Καρδιακός ρυθμός κάτω των 40 παλμών το λεπτό σε ενήλικες και κάτω των 50 παλμών το λεπτό σε παιδιατρικούς ασθενείς, παρατηρήθηκε σπάνια σε ασθενείς με φινγκολιμόδη 0,5 mg. Ο μέσος καρδιακός ρυθμός επανήλθε στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 1 μήνα συνεχιζόμενης θεραπείας. Η βραδυκαρδία ήταν γενικώς ασυμπτωματική, αλλά ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν ήπια έως μέτρια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, ζάλης, κόπωσης ή/και αισθήματος παλμών, τα οποία απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, διαπιστώθηκε πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός (παράταση του μεσοδιαστήματος PR όπως απεικονίζεται στο ΗΚΓ) μετά την έναρξη της θεραπείας, σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Στις κλινικές μελέτες των ενηλίκων αναφέρθηκε στο 4,7% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg, στο 2,8% των ασθενών σε ενδομυϊκή ιντερφερόνη β-1α και στο 1,6% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώθηκε σε ποσοστό μικρότερο του 0,2% των ενηλίκων ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν γίνει μεμονωμένες αναφορές παροδικού, πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή κατά τη διάρκεια της εξάωρης περιόδου παρακολούθησης μετά την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης. Οι ασθενείς ανέρρωσαν αυτόματα. Οι διαταραχές της αγωγιμότητας, που παρατηρήθηκαν τόσο στο πλαίσιο κλινικών μελετών όσο και μετά την κυκλοφορία, ήταν κατά κανόνα παροδικές, ασυμπτωματικές και απέδραμαν μέσα στις πρώτες 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Παρότι οι περισσότεροι ασθενείς δε χρειάστηκαν ιατρική παρέμβαση, ένας ασθενής σε φινγκολιμόδη 0,5 mg έλαβε ισοπρεναλίνη για ασυμπτωματικό δεύτερου βαθμού Mobitz I κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, μεμονωμένα συμβάντα όψιμης έναρξης, συμπεριλαμβανομένης παροδικής ασυστολίας και ανεξήγητου θανάτου, παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών από την πρώτη δόση. Οι περιπτώσεις αυτές περιπλέκονταν από συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή προϋπάρχουσα νόσο. Η συσχέτιση τέτοιων συμβάντων με τη φινγκολιμόδη δεν είναι βέβαιη.

#### Αρτηριακή πίεση

Σε κλινικές μελέτες στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η φινγκολιμόδη 0,5 mg συσχετίστηκε με μια μέση αύξηση περίπου 3 mmHg της συστολικής πίεσης και περίπου 1 mmHg της διαστολικής πίεσης, η οποία εκδηλώθηκε περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η αύξηση επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Υπέρταση αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών σε φινγκολιμόδη 0,5 mg και στο 3,3% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο. Σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπέρτασης μέσα στον πρώτο μήνα από την έναρξη της θεραπείας και την πρώτη ημέρα της θεραπείας οι οποίες πιθανό να απαιτούσαν θεραπεία με αντιυπερτασικούς παράγοντες ή διακοπή του Gímolimod (βλ. παράγραφο 4.4 «Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση»).

#### Ηπατική λειτουργία

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε φινγκολιμόδη. Σε κλινικές μελέτες το 8,0% και το 1,8% των ενηλίκων ασθενών που έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg παρουσίασαν ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων της ALT στον ορό  $\geq 3x$  ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) και  $\geq 5x$  ULN, αντίστοιχα. Υποτροπή των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών παρουσιάστηκε κατά την επανέναρξη της αγωγής σε ορισμένους ασθενείς, γεγονός που υποστηρίζει τη συσχέτιση με το φαρμακευτικό προϊόν. Σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν ανά πάσα στιγμή στη διάρκεια της θεραπείας, αν και η πλειοψηφία τους εμφανίστηκε μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 2 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας. Σε μικρό αριθμό ασθενών (n=10 με 1,25 mg, n=2 με 0,5 mg) που παρουσίασαν αυξήσεις της ALT  $\geq 5x$  ULN και που συνέχισαν τη θεραπεία με φινγκολιμόδη, τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μέσα σε περίπου 5 μήνες (βλ. παράγραφο 4.4 «Ηπατική λειτουργία»).

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Σε κλινικές μελέτες, σπάνια συμβάματα από το νευρικό σύστημα παρουσιάστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg ή 5,0 mg), τα οποία περιελάμβαναν

ισχαιμικά και αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και άτυπες νευρολογικές διαταραχές, όπως εκδηλώσεις προσομοιάζουσες σε οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM).

Περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβανομένης της επιληπτικής κατάστασης (status epilepticus), έχουν αναφερθεί με τη χρήση της φινγκολιμόδης σε κλινικές μελέτες και σε μετεγκριτικές συνθήκες.

#### Αγγειακές διαταραχές

Σπάνιες περιπτώσεις περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη στις υψηλότερες δόσεις (1,25 mg).

#### Αναπνευστικό σύστημα

Ήσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις των τιμών του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου (FEV<sub>1</sub>) και της ικανότητας διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με φινγκολιμόδη, ξεκινώντας το μήνα 1 και παραμένοντας σταθερές κατόπιν. Το μήνα 24, η μείωση του ποσοστού του προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> από την αρχική τιμή ήταν 2,7% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 1,2% για το εικονικό φάρμακο, μια διαφορά που εξαλείφθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Για τη DLCO, οι μειώσεις το μήνα 24 ήταν 3,3% για τη φινγκολιμόδη 0,5 mg και 2,7% για το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4 «Επιδράσεις στο αναπνευστικό»).

#### Λεμφώματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λεμφωμάτων διαφόρων τύπων, τόσο στις κλινικές μελέτες όσο και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβανομένης και μίας περίπτωσης Epstein-Barr (EBV) θετικού λεμφώματος από B-κύτταρα με μοιραία έκβαση. Η επίπτωση των περιστατικών λεμφώματος μη Hodgkin (από B-κύτταρα και από T-κύτταρα) ήταν υψηλότερη στις κλινικές μελέτες από αυτήν που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό. Κάποιες περιπτώσεις T-λεμφώματος έχουν επίσης αναφερθεί σε συνθήκες μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων δερματικού λεμφώματος T-κυττάρων (σπογγοειδής μυκητίαση) (βλ. παράγραφο 4.4 «Κακοήθειες»).

#### Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (HPS) με μοιραία έκβαση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσία λοίμωξης. Το HPS αποτελεί μια σπάνια πάθηση, η οποία έχει περιγραφεί επί εδάφους λοιμώξεων, ανοσοκαταστολής και ποικίλων αυτοανόσων νοσημάτων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην ελεγχόμενη παιδιατρική μελέτη D2311 (βλ. παράγραφο 5.1), το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 18) που ελάμβαναν φινγκολιμόδη 0,25 mg ή 0,5 mg ημερησίως ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν περισσότερες νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές στη μελέτη. Απαιτείται προσοχή σε αυτή την υποομάδα, λόγω των πολύ περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών από την κλινική μελέτη.

Στην παιδιατρική μελέτη, αναφέρθηκαν περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων σε ποσοστό 5,6% των ασθενών υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη και 0,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α.

Κατάθλιψη και άγχος είναι γνωστό ότι παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Κατάθλιψη και άγχος αναφέρθηκαν επίσης σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Ήπιες μεμονωμένες αυξήσεις της χολερυθρίνης έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν

οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: 213-2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως και 80πλάσιες της συνιστώμενης δόσης (0,5 mg) ήταν καλά ανεκτές σε υγιείς ενήλικες εθελοντές. Στα 40 mg, 5 από τα 6 άτομα ανέφεραν ήπιο αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα ή δυσφορία, που ήταν κλινικά συμβατό με μικρή αντιδραστικότητα των αεραγωγών.

Η φινγκολιμόδη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού συνήθως αρχίζει μέσα σε μια ώρα από την πρώτη δόση και είναι πιο έντονη τις πρώτες 6 ώρες. Η αρνητική χρονοτρόπος δράση του Ginolimod εμμένει πέραν των 6 ωρών και υποχωρεί σταδιακά τις επόμενες ημέρες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 για λεπτομέρειες). Έχουν υπάρξει αναφορές βραδείας κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, με μεμονωμένες αναφορές παροδικού πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού με αυτόματη αποδρομή (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Εάν η υπερδοσολογία αφορά την πρώτη έκθεση στο Ginolimod, είναι σημαντικό να παρακολουθηθούν οι ασθενείς με συνεχές (πραγματικού χρόνου) ΗΚΓ και μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης ανά ώρα, τουλάχιστον κατά τις πρώτες 6 ώρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, εάν μετά από 6 ώρες ο καρδιακός ρυθμός είναι <45 bpm σε ενήλικες, <55 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω ή <60 bpm σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 ετών έως κάτω των 12 ετών ή το ΗΚΓ στις 6 ώρες μετά την πρώτη δόση εμφανίζει κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή εμφανίζει διάστημα QTc  $\geq 500$  msec, η παρακολούθηση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της νύχτας και μέχρις ότου υποχωρήσουν τα ευρήματα. Η εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού οποιαδήποτε στιγμή, πρέπει επίσης να οδηγήσει σε παρατεταμένη παρακολούθηση συμπεριλαμβανομένης και της ολονύχτιας παρακολούθησης.

Ούτε η αιμοδιύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση οδηγούν σε απομάκρυνση της φινγκολιμόδης από τον οργανισμό.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά  
Κωδικός ATC: L04AA27

#### Μηχανισμός δράσης

Η φινγκολιμόδη είναι τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφίγγοσίνης. Η φινγκολιμόδη μεταβολίζεται από την κίνηση της σφίγγοσίνης στο δραστικό μεταβολίτη φωσφορική φινγκολιμόδη. Η φωσφορική φινγκολιμόδη προσδένεται σε μικρές νανογραμμομοριακές συγκεντρώσεις στον υποδοχέα 1 της 1-φωσφορικής σφίγγοσίνης (S1P), που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα και διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να συνδεθεί στον S1P υποδοχέα 1, που βρίσκεται στα νευρικά κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής των υποδοχέων S1P στα λεμφοκύτταρα, η φωσφορική φινγκολιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες, προκαλώντας ανακατανομή μάλλον, παρά μείωση, των λεμφοκυττάρων. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι αυτή η ανακατανομή μειώνει τη διήθηση των παθογόνων λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των προ-φλεγμονωδών Th17 κυττάρων, στο ΚΝΣ, όπου θα συμμετείχαν στη φλεγμονή και στη βλάβη του νευρικού ιστού. Μελέτες σε ζώα και *in vitro* πειράματα δείχνουν ότι η φινγκολιμόδη μπορεί ακόμη να δρα μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς S1P στα νευρικά κύτταρα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μέσα σε 4-6 ώρες από την πρώτη δόση της φινγκολιμόδης 0,5 mg, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων

μειώνεται σε περίπου 75% της αρχικής τους τιμής στο περιφερικό αίμα. Με συνεχή καθημερινή χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται για διάστημα δύο εβδομάδων, προσεγγίζοντας έναν ελάχιστο αριθμό περίπου 500 κύτταρων/μικρόλιτρο ή περίπου το 30% της αρχικής τους τιμής. Το δεκαοκτώ τοις εκατό των ασθενών εμφάνισε ελάχιστο αριθμό κάτω από 200 κύτταρα/μικρόλιτρο τουλάχιστον μία φορά. Οι χαμηλοί αριθμοί λεμφοκυττάρων διατηρούνται με συνεχιζόμενη καθημερινή αγωγή. Η πλειονότητα των T και B λεμφοκυττάρων κυκλοφορούν φυσιολογικά μέσω των οργάνων του λεμφικού συστήματος και είναι τα κύτταρα που κυρίως επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη. Περίπου το 15-20% των T λεμφοκυττάρων ανήκουν στο φαινότυπο των Δραστικών Κυττάρων Μνήμης, και είναι κύτταρα σημαντικά για την περιφερική ανοσοεπιτήρηση. Δεδομένου ότι αυτό το υποσύνολο λεμφοκυττάρων, κατά κανόνα δεν κυκλοφορεί στα όργανα του λεμφικού συστήματος, δεν επηρεάζεται από τη φινγκολιμόδη. Η αύξηση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων γίνεται εμφανής μέσα σε ημέρες από τη διακοπή της θεραπείας με φινγκολιμόδη και, κατά κανόνα, επιτυγχάνονται φυσιολογικοί αριθμοί μέσα σε έναν έως δύο μήνες. Η χρόνια χορήγηση φινγκολιμόδης οδηγεί σε ήπια μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, σε περίπου 80% της αρχικής τους τιμής. Τα μονοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τη φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται εντός 6 ωρών μετά τη δόση, με το 70% της αρνητικής χρονοτρόπου δράσης να εμφανίζεται την πρώτη ημέρα. Με συνεχή χορήγηση, ο καρδιακός ρυθμός επανέρχεται στην αρχική τιμή μέσα σε ένα μήνα. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που επάγει η φινγκολιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης. Η εισπνεόμενη σαλμετερόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι ασκεί μέτρια θετική χρονοτρόπο δράση. Με την έναρξη της θεραπείας με φινγκολιμόδη υπάρχει αύξηση των πρόωρων κολπικών συστολών, αλλά δεν υπάρχει αυξημένο ποσοστό κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού ή κοιλιακών αρρυθμιών ή έκτακτων κοιλιακών συστολών. Η θεραπεία με φινγκολιμόδη δε συσχετίζεται με μείωση της καρδιακής παροχής. Η ανταπόκριση της καρδιάς στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ημερήσιας διακύμανσης του καρδιακού ρυθμού και της ανταπόκρισης σε άσκηση, δεν επηρεάζονται από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Ο S1P4 πιθανό να συμβάλλει εν μέρει στην επίδραση αυτή, αλλά δεν ήταν ο κύριος υπεύθυνος υποδοχέας για την εξάλειψη των λεμφοκυττάρων. Ο μηχανισμός δράσης της βραδυκαρδίας και της αγγειοσύσπασης μελετήθηκαν επίσης *in vitro* σε ινδικά χοιρίδια και σε απομονωμένη αορτή και στεφανιαία αρτηρία κονίκλου. Διαπιστώθηκε ότι η βραδυκαρδία μπορεί να μεσολαβείται πρωτίστως από την ενεργοποίηση του διαύλου δια της προς τα έξω μεταφοράς του καλίου ή την ενεργοποιούμενη από την G-πρωτεΐνη μεταφορά προς τα έξω δια του διαύλου  $K^+$  (IKACH/GIRK) και ότι η αγγειοσύσπαση φαίνεται να μεσολαβείται από ένα μηχανισμό εξαρτώμενο από την Rho κίνηση και το ασβέστιο.

Η θεραπεία με φινγκολιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις 0,5 και 1,25 mg για δύο εβδομάδες δε συσχετίζεται με ανιχνεύσιμη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών, όπως αυτή υπολογίζεται με τον FEV<sub>1</sub> και τη συχνότητα μέγιστης εκπνεόμενης ροής (FEF) 25-75. Ωστόσο, εφάπαξ δόσεις φινγκολιμόδης  $\geq 5$  mg (10πλάσια της συνιστώμενης δόσης) συσχετίζονται με δόσοεξαρτώμενη αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Θεραπεία με φινγκολιμόδη με πολλαπλές δόσεις 0,5, 1,25 ή 5 mg δε συσχετίζεται με διαταραχή της οξυγόνωσης ή του αποκορεσμού οξυγόνου με άσκηση ή με αύξηση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών σε μεθαχολίνη. Άτομα υπό θεραπεία με φινγκολιμόδη παρουσιάζουν φυσιολογική βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση σε εισπνεόμενους β-αγωνιστές.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της φινγκολιμόδης έχει καταδειχθεί σε δύο μελέτες που αξιολόγησαν άπαξ ημερησίως δόσεις της φινγκολιμόδης 0,5 mg και 1,25 mg σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS). Και στις δύο μελέτες περιελήφθησαν ενήλικες ασθενείς που είχαν παρουσιάσει  $\geq 2$  υποτροπές τα 2 προηγούμενα έτη ή  $\geq 1$  υποτροπή το προηγούμενο έτος. Η Βαθμολογία στην Κλίμακα Εκτεταμένης Αναπηρίας (EDSS) κυμαινόταν από 0 έως 5,5. Μια τρίτη μελέτη, που αφορούσε τον ίδιο πληθυσμό ενηλίκων ασθενών, ολοκληρώθηκε μετά την έγκριση της φινγκολιμόδης.

Η Μελέτη D2301 (FREEDOMS) ήταν μια 2-ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης III σε 1.272 ασθενείς (n=425 σε 0,5 mg, 429 σε 1,25 mg, 418 σε εικονικό

φάρμακο). Οι διάμεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά στην έναρξη ήταν: ηλικία 37 έτη, διάρκεια νόσου 6,7 έτη και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στη δόση των 0,5 mg και 1,25 mg σε οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο.

**Πίνακας 1: Μελέτη D2301 (FREEDOMS) - κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,18**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	70%**	46%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας† Αναλογία κινδύνου (95% CI)	17% 0,70 (0,52, 0,96)*	24%
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός ενισχυμένων με Gd εστιών το μήνα 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα, η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. ** p<0,001, *p<0,05 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη FREEDOMS, διάρκειας 24 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2301E1) τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 920 ασθενείς (n=331 συνέχισαν με 0,5 mg, 289 συνέχισαν με 1,25 mg, 155 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 0,5 mg και 145 μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 36), 856 ασθενείς (93%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 24 και 36, η ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR) για τους ασθενείς σε 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,17 (0,21 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από το εικονικό φάρμακο σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,22 (0,42 στη βασική μελέτη).

Συγκρίσιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μια επαναληπτική μελέτη της φινγκολιμόδης, διάρκειας 2 ετών, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσεως III σε 1.083 ασθενείς (n=358 σε 0,5 mg, 370 σε 1,25 mg, 355 σε εικονικό φάρμακο) με RRMS (D2309, FREEDOMS 2). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 41 έτη, διάρκεια νόσου 8,9 έτη, βαθμολογία EDSS 2,5.

**Πίνακας 2: Μελέτη D2309 (FREEDOMS 2) - κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,21**	0,40
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	71,5%**	52,7%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο εξέλιξη της αναπηρίας † Αναλογία κινδύνου (95% CI)	25% 0,83 (0,61, 1,12)	29%
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		

Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων εστιών T2 εντός 24 μηνών	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd το μήνα 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 24 μήνες	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση της EDSS κατά 1 μονάδα η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. ** p<0,001 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Η μελέτη D2302 (TRANSFORMS) ήταν μια 1–ετής τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο (ιντερφερόνη β-1a) μελέτη Φάσης III σε 1.280 ασθενείς (n=429 σε 0,5 mg, 420 σε 1,25 mg, 431 σε ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα). Οι διάμεσες τιμές των χαρακτηριστικών στην έναρξη της μελέτης ήταν: ηλικία 36 έτη, διάρκεια νόσου 5,9 έτη και βαθμολογία EDSS 2,0. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δόσεις των 0,5 mg και 1,25 mg στα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

**Πίνακας 3: Μελέτη D2302 (TRANSFORMS) - κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,5 mg</b>	<b>Ιντερφερόνη βήτα-1a, 30 μg</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,16**	0,33
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 12 μήνες	83% **	71%
Ποσοστό με Επιβεβαιωμένη στο 3-μηνο Εξέλιξη της Αναπηρίας†	6%	8%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,42, 1,21)	
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Διάμεσος (μέσος) αριθμός νέων ή μεγεθυμένων T2 εστιών εντός 12 μηνών	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Διάμεσος (μέσος) αριθμός εστιών ενισχυμένων με Gd στους 12 μήνες	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Διάμεση (μέση) % μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου σε 12 μήνες	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Εξέλιξη της αναπηρίας οριζόμενη ως αύξηση κατά 1 μονάδα της EDSS η οποία επιβεβαιώνεται 3 μήνες αργότερα. * p<0,01, ** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων ήταν με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις MRI χρησιμοποίησαν αξιολογήσιμο σύνολο δεδομένων.		

Οι ασθενείς που συμπλήρωσαν τη βασική μελέτη TRANSFORMS, διάρκειας 12 μηνών, είχαν τη δυνατότητα να ενταχθούν σε μια μελέτη επέκτασης (D2302E1), τυφλοποιημένης δόσης και να λάβουν φινγκολιμόδη. Συνολικά εισήλθαν 1.030 ασθενείς, ωστόσο 3 από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβαν θεραπεία, (n=356 συνέχισαν με 0,5 mg, 330 συνέχισαν με 1,25 mg, 167 μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 0,5 mg και 174 από ιντερφερόνη βήτα-1a σε 1,25 mg). Μετά από 12 μήνες (μήνας 24), 882 ασθενείς (86%) συμμετείχαν ακόμη στη μελέτη. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, η ARR για τους ασθενείς σε φινγκολιμόδη 0,5 mg στη βασική μελέτη που παρέμειναν στα 0,5 mg ήταν 0,20 (0,19 στη βασική μελέτη). Η ARR για τους ασθενείς που μετέβησαν από ιντερφερόνη βήτα-1a σε φινγκολιμόδη 0,5 mg ήταν 0,33 (0,48 στη βασική μελέτη).

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα των Μελετών D2301 και D2302 έδειξαν σταθερή και στατιστικά σημαντική μείωση της ετήσιας συχνότητας υποτροπών σε σχέση με το συγκριτικό φάρμακο σε

υποομάδες που ορίστηκαν με βάση το φύλο, την ηλικία, την προηγούμενη θεραπεία για σκλήρυνση κατά πλάκας, τη δραστηριότητα της νόσου ή τα επίπεδα αναπηρίας στην έναρξη της μελέτης.

Περαιτέρω αναλύσεις των δεδομένων των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα στις υποομάδες ασθενών με υψηλής δραστηριότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των άπαξ ημερησίως χορηγούμενων δόσεων φινγκολιμόδης 0,25 mg ή 0,5 mg (η δοσολογία καθορίστηκε βάσει του σωματικού βάρους και των μετρήσεων έκθεσης) έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως <18 ετών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η μελέτη D2311 (PARADIGMS) ήταν μια διπλή τυφλή μελέτη, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, με μεταβλητή διάρκεια έως 24 μηνών, με 215 ασθενείς ηλικίας 10 έως <18 ετών (n=107 σε φινγκολιμόδη, 108 σε ιντερφερόνη βήτα-1a 30 µg με ενδομυϊκή ένεση μία φορά την εβδομάδα).

Οι διάμεσες τιμές για τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν: ηλικία 16 έτη, διάμεση διάρκεια νόσου 1,5 έτη και βαθμολογία EDSS 1,5. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν σταδίου Tanner 2 ή υψηλότερο (94,4%) και ήταν >40 kg (95,3%). Συνολικά, 180 (84%) από τους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη βασική φάση δοκιμής του υπό μελέτη φαρμάκου (n=99 [92,5%] σε φινγκολιμόδη, 81 [75%] σε ιντερφερόνη βήτα-1a). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4: Μελέτη D2311 (PARADIGMS) - κύρια αποτελέσματα**

	<b>Φινγκολιμόδη 0,25 mg ή 0,5 mg</b>	<b>Ιντερφερόνη βήτα- 1a, 30 µg</b>
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>	n=107	n=107 <sup>#</sup>
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	0,122**	0,675
Ποσοστό ασθενών που παραμένουν ελεύθεροι υποτροπών στους 24 μήνες	85,7**	38,8
<b>Καταληκτικά σημεία MRI</b>		
Ετησιοποιημένος ρυθμός του αρθμού των νέων ή μεγεθυσμένων T2 εστιών	n=106	n=102
Προσαρμοσμένος μέσος	4,393**	9,269
Αριθμός εστιών T1 ενισχυμένων με Gd ανά τομογραφία έως το μήνα 24	n=105	n=95
Προσαρμοσμένος μέσος	0,436**	1,282
Ετησιοποιημένος ρυθμός εγκεφαλικής ατροφίας από την έναρξη έως το μήνα 24	n=96	n=89
Μέσα Ελάχιστα Τετράγωνα	-0,48*	-0,80
# Ένας ασθενής τυχαιοποιημένος να λάβει ιντερφερόνη βήτα-1a με ενδομυϊκή ένεση αδυνατούσε να καταπιεί το διπλό εικονικό φάρμακο και διέκοψε τη μελέτη. Ο ασθενής αποκλείστηκε από το σύνολο δεδομένων ανάλυσης και ασφάλειας.		
* p<0,05, ** p<0,001, συγκριτικά με την ιντερφερόνη βήτα-1a.		
Όλες οι αναλύσεις των κλινικών καταληκτικών σημείων έγιναν στο σύνολο των δεδομένων ανάλυσης.		

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεδομένα φαρμακοκινητικής αποκτήθηκαν από υγιείς ενήλικες εθελοντές, από ενήλικες ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και από ενήλικες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο φαρμακολογικά δραστικός μεταβολίτης υπεύθυνος για την αποτελεσματικότητα είναι η φωσφορική φινγκολιμόδη.

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της φινγκολιμόδης είναι βραδεία ( $t_{\max}$  12-16 ώρες) και εκτεταμένη ( $\geq 85\%$ ). Η φαινόμενη απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι 93% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 79-111%). Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο αίμα επιτυγχάνονται μέσα σε 1 έως 2 μήνες μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 10 φορές υψηλότερα σε σχέση με την αρχική δόση.

Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει τη  $C_{\max}$  ή την έκθεση (AUC) στη φινγκολιμόδη. Η  $C_{\max}$  της φωσφορικής φινγκολιμόδης παρουσίασε μικρή μείωση κατά 34% αλλά η έκθεση (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Επομένως, το Ginolimod μπορεί να λαμβάνεται ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται σε μεγάλο βαθμό στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με το κλάσμα στα αιμοσφαίρια να είναι 86%. Η φωσφορική φινγκολιμόδη παρουσιάζει μικρότερη πρόσληψη από τα αιμοσφαίρια της τάξης του <17%. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες (>99%).

Η φινγκολιμόδη κατανέμεται εκτεταμένα σε σωματικούς ιστούς με όγκο κατανομής περίπου  $1.200 \pm 260$  λίτρα. Μία μελέτη σε τέσσερα υγιή άτομα, τα οποία έλαβαν μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ραδιοϊωδιοεπισημασμένου αναλόγου της φινγκολιμόδης, απέδειξε ότι η φινγκολιμόδη διεισδύει στον εγκέφαλο. Σε μία μελέτη σε 13 άρρενες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι έλαβαν φινγκολιμόδη 0,5 mg/ημέρα, η μέση ποσότητα φινγκολιμόδης (και φωσφορικής φινγκολιμόδης) στο σπέρμα της εκσπερμάτισης, σε σταθερή κατάσταση, ήταν περίπου 10.000 φορές χαμηλότερη από την από του στόματος χορηγηθείσα δόση (0,5 mg).

### Βιομετασχηματισμός

Η φινγκολιμόδη μετασχηματίζεται στον άνθρωπο με αναστρέψιμη στερεοεκλεκτική φωσφορυλίωση στο φαρμακολογικά δραστικό (S)-εναντιομερές της φωσφορικής φινγκολιμόδης. Η φινγκολιμόδη αποβάλλεται με οξειδωτικό βιομετασχηματισμό καταλυόμενο κυρίως μέσω του CYP4F2 και πιθανώς άλλων ισοενζύμων και με επακόλουθη αποδόμηση ομοιάζουσα με εκείνη των λιπαρών οξέων σε αδρανείς μεταβολίτες. Παρατηρήθηκε επίσης σχηματισμός φαρμακολογικά αδρανών μη πολικών κεραμιδικών αναλόγων της φινγκολιμόδης. Το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της φινγκολιμόδης έχει εν μέρει ταυτοποιηθεί και πιθανό να είναι είτε το CYP4F2 είτε το CYP3A4.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση [ $^{14}\text{C}$ ] φινγκολιμόδης, τα μείζονα σχετιζόμενα με τη φινγκολιμόδη συστατικά στο αίμα, όπως συνάγεται από τη συμβολή τους στην AUC έως 34 ημέρες μετά τη δόση των ολικών ραδιοσημασμένων συστατικών, είναι η ίδια η φινγκολιμόδη (23%), η φωσφορική φινγκολιμόδη (10%) και αδρανείς μεταβολίτες (μεταβολίτης M3 καρβοξυλικού οξέος (8%), κεραμιδικός μεταβολίτης M29 (9%) και κεραμιδικός μεταβολίτης M30 (7%)).

### Αποβολή

Η κάθαρση της φινγκολιμόδης στο αίμα είναι  $6,3 \pm 2,3$  l/h και ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) είναι 6-9 ημέρες. Τα επίπεδα φινγκολιμόδης και φωσφορικής φινγκολιμόδης στο αίμα μειώνονται παράλληλα στην τελική φάση, γεγονός που οδηγεί σε παρόμοιους χρόνους ημίσειας ζωής και για τις δύο.

Μετά από χορήγηση από του στόματος, περίπου το 81% της δόσης αποβάλλεται βραδέως στα ούρα ως αδρανείς μεταβολίτες. Η φινγκολιμόδη και η φωσφορική φινγκολιμόδη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτες στα ούρα, αλλά τα μείζονα συστατικά βρίσκονται στα κόπρανα, σε ποσότητες που αντιπροσωπεύουν ποσοστό μικρότερο από 2,5% της δόσης η καθεμιά. Μετά από 34 ημέρες, η ανάκτηση της χορηγούμενης δόσης είναι 89%.

### Γραμμικότητα

Οι συγκεντρώσεις της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξάνονται με εμφανώς

ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις 0,5 mg ή 1,25 mg.

#### Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

##### Φύλο, εθνικότητα και νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της φινγκολιμόδης και της φωσφορικής φινγκολιμόδης δε διαφέρουν σε άνδρες και γυναίκες, σε ασθενείς διαφορετικής εθνοτικής προέλευσης ή σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B, και C), δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη  $C_{max}$  της φινγκολιμόδης, όμως η έκθεση στη φινγκολιμόδη (AUC) αυξήθηκε αντίστοιχα κατά 12%, 44%, και 103%. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C), η  $C_{max}$  της φωσφορικής φινγκολιμόδης μειώθηκε κατά 22% και η AUC δε μεταβλήθηκε ουσιαστικά. Η φαρμακοκινητική της φωσφορικής φινγκολιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της φινγκολιμόδης παραμένει αμετάβλητος σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, όμως παρατείνεται κατά περίπου 50% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η φινγκολιμόδη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) (βλ. παράγραφο 4.3). Η φινγκολιμόδη πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία και οι πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένες. Το Ginelimod πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), οι συγκεντρώσεις της φωσφορικής φινγκολιμόδης αυξήθηκαν με εμφανώς δόσοεξαρτώμενο τρόπο μεταξύ των 0,25 mg και 0,5 mg.

Η συγκέντρωση της φωσφορικής φινγκολιμόδης σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 25% χαμηλότερη σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω) μετά από ημερήσια χορήγηση 0,25 mg ή 0,5 mg φινγκολιμόδης συγκριτικά με τη συγκέντρωση σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φινγκολιμόδη 0,5 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 10 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της φινγκολιμόδης εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία και λεμφική ατροφία), οι πνεύμονες (αυξημένο βάρος, υπερτροφία λείων μυών στη βρογχοκυψελιδική συμβολή) και η καρδιά (αρνητική χρονοτρόπος επίδραση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, περιαγγειακές μεταβολές και εκφυλισμός του μυοκαρδίου) σε αρκετά είδη, τα αιμοφόρα αγγεία (αγγειοπάθεια) σε αρουραίους μόνο σε δόσεις 0,15 mg/kg και υψηλότερες, σε διετή μελέτη, δόσεις που αντιπροσωπεύουν περίπου 4πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογένεσης σε διετή μελέτη σε αρουραίους σε από του στόματος δόσεις φινγκολιμόδης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση των 2,5 mg/kg, η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 50πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) στη δόση των 0,5 mg. Ωστόσο, σε μια διετή μελέτη σε ποντικούς, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κακοήθους λεμφώματος σε δόσεις 0,25 mg/kg και άνω, που αντιπροσωπεύουν κατά προσέγγιση 6πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιγόνο ούτε προκάλεσε κατάτμηση χρωμοσωμάτων σε μελέτες σε ζώα.

Η φινγκολιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στον αριθμό/την κινητικότητα του σπέρματος ή στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε (10 mg/kg), η οποία αντιπροσωπεύει κατά προσέγγιση 150πλάσιο περιθώριο με βάση τη συστηματική έκθεση του ανθρώπου (AUC) με ημερήσια δόση 0,5 mg.

Η φινγκολιμόδη ήταν τερατογόνος στον αρουραίο όταν χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1 mg/kg ή υψηλότερες. Η έκθεση των αρουραίων στο φάρμακο, σε αυτή τη δόση, ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών στη θεραπευτική δόση (0,5 mg). Στις συχνότερες εμβρυϊκές σπλαγχνικές δυσμορφίες συμπεριλαμβάνονταν ο μονήρης αρτηριακός κορμός και το έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η τερατογόνος δράση σε κουνέλια δεν κατέστη δυνατό να αξιολογηθεί πλήρως, όμως παρατηρήθηκε αυξημένη εμβρυϊκή θνητότητα με δόσεις 1,5 mg/kg και υψηλότερες και μείωση των βιωσίμων εμβρύων καθώς επίσης και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύων με 5 mg/kg. Η έκθεση στο φάρμακο των κουνελιών σε αυτές τις δόσεις ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών.

Σε αρουραίους, η επιβίωση νεογνών γενιάς F1 μειώθηκε στην πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με δόσεις που δεν προκαλούσαν μητρική τοξικότητα. Ωστόσο, τα σωματικά βάρη, η ανάπτυξη, η συμπεριφορά και η γονιμότητα των F1 δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία με φινγκολιμόδη.

Η φινγκολιμόδη απεκκρίθηκε στο γάλα των υπό θεραπεία ζώων κατά τη γαλουχία, σε συγκεντρώσεις διπλάσιες έως τριπλάσιες εκείνων που μετρήθηκαν στο μητρικό πλάσμα. Η φινγκολιμόδη και οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντιο φραγμό σε έγκυα κουνέλια.

#### Μελέτες σε νεαρά ζώα

Τα αποτελέσματα δύο τοξικολογικών μελετών σε νεαρούς επίμυες έδειξαν μικρές επιδράσεις στη νευροσυμπεριφορική ανταπόκριση, καθυστέρηση στη σεξουαλική ωρίμανση και μειωμένη ανοσολογική απάντηση σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα με keyhole limpet haemocyanin (KLH), οι οποίες δε θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες. Συνολικά, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις της φινγκολιμόδης στα νεαρά ζώα ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες επίμυες σε παρόμοια δοσολογικά επίπεδα, με εξαίρεση τις μεταβολές στην οστική πυκνότητα σε μεταλλικά στοιχεία και τη νευροσυμπεριφορική δυσλειτουργία (μειωμένη ανταπόκριση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα) που παρατηρήθηκαν σε δόσεις 1,5 mg/kg ή υψηλότερες σε νεαρά ζώα και την έλλειψη υπερτροφίας λείων μυών στους πνεύμονες νεαρών επιμύων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Κάλιο κιτρικό

Πυρίτιο άνυδρο κολλοειδές

Μαγνήσιο στεατικό

#### Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης oPA/Al/PVC που περιέχουν 28 ή 98 σκληρά καψάκια.

Συσκευασίες κυψέλης μονάδας δόσης oPA/Al/PVC που περιέχουν 28x1 ή 98x1 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Innovis Pharma A.E.B.E.

Λεωφ. Μαραθώνος 144

15351 Παλλήνη Αττικής

Τηλ. +30 216 200 5600

E-mail: [info@innovispharma.gr](mailto:info@innovispharma.gr)

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9698/08-02-2022

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 08 Φεβρουαρίου 2022

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

08 Φεβρουαρίου 2022