

Το παρόν έγγραφο αποτελεί τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος για το Mayzent, ενώ επισημαίνονται οι αλλαγές που επήλθαν στις πληροφορίες προϊόντος σε συνέχεια της προηγούμενης διαδικασίας (EMA/VR/0000273065).

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 0,25 mg σιπονιμόδης.

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 59,1 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνης σόγιας.

Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 1 mg σιπονιμόδης.

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 58,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνης σόγιας.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει φουμαρικό οξύ σιπονιμόδης ισοδύναμο με 2 mg σιπονιμόδης.

Εκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 57,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,092 mg λεκιθίνης σόγιας.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκίο ανοιχτού κόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “T” στην άλλη πλευρά.

Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκίο βιολετί λευκού χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “L” στην άλλη πλευρά.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκίο ανοιχτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο, με λοξοτομημένα άκρα, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου περίπου 6,1 mm με το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και το “II” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Mayzent ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με δευτεροπαθώς προϋούσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΔΠΠΣ) με ενεργή νόσο η οποία τεκμηριώνεται από υποτροπές ή με χαρακτηριστικά απεικόνισης που είναι ενδεικτικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούν γονοτυπικό προσδιορισμό για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατηγορία μεταβολισμού του CYP2C9 στην οποία ανήκουν (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*3*3 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Δοσολογία

Έναρξη θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με τη συσκευασία τιτλοποίησης που διαρκεί για 5 ημέρες. Η θεραπεία αρχίζει με 0,25 mg μία φορά την ημέρα τις ημέρες 1 και 2, και ακολουθούν δοσολογίες 0,5 mg μία φορά την ημέρα την ημέρα 3, 0,75 mg την ημέρα 4, και 1,25 mg την ημέρα 5, για να φτάσει ο ασθενής την συνταγογραφούμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης που αρχίζει την ημέρα 6 (βλ. Πίνακα 1).

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της έναρξης της θεραπείας η συνιστώμενη ημερήσια δόση θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα το πρωί με ή χωρίς τροφή.

Πίνακας 1 Σχήμα τιτλοποίησης της δόσης έως τη δόση συντήρησης

Τιτλοποίηση	Δόση τιτλοποίησης	Σχήμα τιτλοποίησης	Δόση
Ημέρα 1	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ημέρα 2	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
Ημέρα 3	0,5 mg	2 x 0,25 mg	ΤΙΤΛΟΠΟΙΗΣΗ
Ημέρα 4	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
Ημέρα 5	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
Ημέρα 6	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ

¹ Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg λαμβανόμενη μία φορά την ημέρα (1 x 1 mg ή 4 x 0,25 mg) (βλ. παραπάνω και παραγράφους 4.4 και 5.2). Επιπλέον έκθεση σε 0,25 mg την ημέρα 5 δεν θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς.

Θεραπεία συντήρησης

Σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*2*3 ή *1*3, η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης της σιπονιμόδης σε όλους τους άλλους ασθενείς με γονότυπο CYP2C9 είναι 2 mg.

Το Mayzent λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

Δόση(εις) που έχει(ουν) παραληφθεί κατά την έναρξη της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 ημερών της θεραπείας, εάν παραληφθεί μία δόση τιτλοποίησης μίας ημέρας, η θεραπεία πρέπει να ξαναρχίσει με μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης.

Παράλειψη δόσης μετά την ημέρα 6

Εάν παραλειφθεί μία δόση, η συνταγογραφηθείσα δόση θα πρέπει να ληφθεί το επόμενο προγραμματισμένο διάστημα. Η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να διπλασιαστεί.

Επανεναρξη της θεραπείας συντήρησης μετά από διακοπή της θεραπείας

Εάν η θεραπεία συντήρησης διακοπεί για 4 ή περισσότερες διαδοχικές ημερήσιες δόσεις, η σιπονιμόδη πρέπει να ξαναρχίσει με μία νέα συσκευασία τιτλοποίησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Οι κλινικές μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας έως 61 ετών. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τις κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σιπονιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C) (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιπονιμόδης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση. Η σιπονιμόδη λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, ή στο φιστίκι, τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.
- Ιστορικό προϋούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας ή κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας.
- Ενεργές κακοήθειες.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Child-Pugh C).
- Ασθενείς που κατά τους προηγούμενους 6 μήνες παρουσίασαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (η οποία χρήζει ενδονοσοκομειακής νοσηλείας), ή καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III/IV σύμφωνα με την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με ιστορικό κολποκοιλιακού αποκλεισμού (AV) Mobitz τύπου II δευτέρου βαθμού, τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμό (AV), φλεβοκομβοκολπικό αποκλεισμό ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εφόσον δεν φέρουν βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς ομόζυγοι για τον γονότυπο CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (πτωχός μεταβολισμός).

- Κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

Κίνδυνος λοιμώξεων

Η βασική φαρμακοδυναμική δράση της σιπονιμόδης είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 20-30% των αρχικών τιμών. Αυτό οφείλεται στην αναστρέψιμη συσσώρευση των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι επιδράσεις της σιπονιμόδης στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο πρόσφατο πλήρες αιμοδιάγραμμα (CBC) (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά από τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας). Εκτιμήσεις του CBC συνιστώνται επίσης 3 έως 4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια, καθώς και σε περίπτωση ενδείξεων λοίμωξης. Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, εάν επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να οδηγήσει σε μείωση της δόσης σε 1 mg, επειδή στις κλινικές μελέτες η δόση της σιπονιμόδης μειώθηκε στους ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$. Επιβεβαιωμένος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$ σε ασθενή που λαμβάνει ήδη σιπονιμόδη 1 mg θα πρέπει να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη μέχρι να επιτευχθεί επίπεδο $0,6 \times 10^9/l$ στο οποίο μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της σιπονιμόδης.

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει στους ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη μέχρι την υποχώρησή της. Επειδή οι παρατεταμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως οι επιδράσεις στη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να εμμείνουν για έως και 3 έως 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, η επαγρύπνηση για τη λοίμωξη θα πρέπει να συνεχίζεται σε όλο αυτό το διάστημα (βλέπε παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη» παρακάτω).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν τα συμπτώματα λοίμωξης αμέσως στον ιατρό τους. Σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με σιπονιμόδη εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (CM) με την σιπονιμόδη. Οι ασθενείς με συμπτώματα και σημεία που παραπέμπουν σε κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα θα πρέπει να υποβάλλονται σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση. Η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Εάν διαγνωστεί κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) με τη σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) που μπορεί να είναι δηλωτικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Εάν υπάρχει υποψία για PML, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι να αποκλειστεί η PML. Εάν η PML επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να διακοπεί.

Έχει αναφερθεί φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τροποποιητές του υποδοχέα της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P), συμπεριλαμβανομένης της σιπονιμόδης, οι οποίοι εκδήλωσαν PML και ακολούθως διέκοψαν τη θεραπεία. Το IRIS παρουσιάζεται ως μία κλινική κατάσταση στην κατάσταση του ασθενή, η οποία μπορεί να είναι ταχεία, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές ή θάνατο, και συχνά σχετίζεται με χαρακτηριστικές αλλαγές στην MRI. Ο χρόνος ως την έναρξη του IRIS σε ασθενείς με

PML ήταν συνήθως από εβδομάδες έως μήνες μετά τη διακοπή του τροποποιητή του SIP υποδοχέα. Θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση για την ανάπτυξη του IRIS και για την έναρξη κατάλληλης θεραπείας της σχετιζόμενης φλεγμονής.

Ερπητική ιογενής λοίμωξη

Περιστατικά ερπητικής ιογενούς λοίμωξης (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας οι οποίες προκλήθηκαν από ιούς ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα [VZV]) έχουν εμφανιστεί με τη σιπονιμόδη σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν εμφανιστεί ερπητική μηνιγγίτιδα ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, θα πρέπει να διακόπτεται η σιπονιμόδη και να χορηγείται κατάλληλη θεραπεία για την αντίστοιχη λοίμωξη. Οι ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένο από ιατρό ιστορικό ανεμευλογιάς ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού κατά του VZV θα πρέπει να εξετάζονται για αντισώματα έναντι του VZV πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης (βλέπε παράγραφο «Εμβολιασμός» παρακάτω).

Εμβολιασμός

Συνιστάται πλήρης κύκλος εμβολιασμού με εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς για τους αρνητικούς στο αντίσωμα ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, μετά τον οποίο η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερεί για 1 μήνα προκειμένου να επιτραπεί η επίτευξη της πλήρους επίδρασης του εμβολιασμού (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν σιπονιμόδη και για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Άλλα είδη εμβολίων μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικά εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται η διακοπή της θεραπείας 1 εβδομάδα πριν από τον προγραμματισμένο εμβολιασμό και έως 4 εβδομάδες μετά. Εάν διακοπεί η θεραπεία με σιπονιμόδη για να γίνει εμβολιασμός, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα επανεμφάνισης της ενεργότητας της νόσου (βλ. παρακάτω παράγραφο «Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη»).

Συγχορηγούμενη θεραπεία με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) θα πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου πρόσθετων επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μίας τέτοιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς συμπτώματα όρασης αναφέρθηκε συχνότερα με την σιπονιμόδη (1,8%) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (0,2%) στην κλινική μελέτη φάσης III (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των περιστατικών σημειώθηκαν εντός των πρώτων 3-4 μηνών της θεραπείας. Επομένως, συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση 3-4 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Καθώς περιστατικά οιδήματος της ωχράς κηλίδας έχουν επίσης σημειωθεί κατά τη διάρκεια πιο μακρόχρονης θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν διαταραχές της όρασης ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και συνιστάται η αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας.

Η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως ότου αυτό αποδράμει.

Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι συγκεκριμένοι ασθενείς να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη προκειμένου να εντοπιστεί το οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Η συνέχιση της θεραπείας με σιπονιμόδη σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Συνιστάται η διακοπή της σιπονιμόδης, αν ο ασθενής εμφανίσει οίδημα της ωχράς κηλίδας. Η απόφαση για επανέναρξη ή μη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αποδρομή θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους για τον κάθε ασθενή.

Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη έχει ως αποτέλεσμα την παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και επίσης μπορεί να σχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Επομένως κατά την έναρξη της θεραπείας εφαρμόζεται σχήμα τιτλοποίησης έως την επίτευξη της δόσης συντήρησης την ημέρα 6 (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά την πρώτη δόση τιτλοποίησης και σε διάστημα μίας ώρας αρχίζει να εμφανίζεται η μείωση του καρδιακού ρυθμού, η οποία μεγιστοποιείται την ημέρα 1 μέσα σε περίπου 3 έως 4 ώρες. Με τη συνέχιση της προς τα πάνω τιτλοποίησης, τις επόμενες ημέρες παρατηρούνται περαιτέρω μειώσεις στον καρδιακό ρυθμό, με τη μέγιστη μείωση από την ημέρα 1 (αρχική εκτίμηση) να παρατηρείται την ημέρα 5 έως 6. Η υψηλότερη ημερήσια μετα-δοσολογική μείωση της απόλυτης ωριαίας μέσης τιμής του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται την ημέρα 1, με τον σφυγμό να μειώνεται κατά μέσο όρο 5 έως 6 παλμούς ανά λεπτό (bpm). Οι μετα-δοσολογικές μειώσεις κατά τις επόμενες ημέρες είναι μικρότερες. Με συνέχιση της χορήγησης, ο καρδιακός ρυθμός αρχίζει να αυξάνεται μετά την ημέρα 6 και φτάνει στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου εντός 10 ημερών από την έναρξη της θεραπείας.

Καρδιακοί ρυθμοί κάτω των 40 bpm παρατηρήθηκαν σπάνια. Η επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας εκδηλώθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις ως κολποκοιλιακός (ΚΚ) αποκλεισμός πρώτου βαθμού (παράταση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα). Στις κλινικές μελέτες, κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου βαθμού, συνήθως Mobitz τύπου I (Wenckebach), έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από το 1,7% των ασθενών κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας.

Τα περισσότερα από τα βραδυαρρυθμικά συμβάντα ή τις επιβραδύνσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας ήταν ασυμπτωματικά, παροδικά και απέδραμαν εντός 24 ωρών, ενώ δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων μετά την δόση (ζάλη, μη-καρδιακό θωρακικό άλγος και κεφαλαλγία), θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη κλινική διαχείριση και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου τα συμπτώματα -εξαλειφθούν. Εάν είναι απαραίτητο, η μείωση στον καρδιακό ρυθμό που προκαλείται από τη σιπονιμόδη μπορεί να αναστραφεί με παρεντερική χορήγηση ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Σύσταση έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Ως προφυλακτικό μέτρο, οι ασθενείς με τις ακόλουθες καρδιακές παθήσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται για διάστημα 6 ωρών μετά την πρώτη δόση της σιπονιμόδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.3):

- φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός <55 bpm),
- ιστορικό ΚΚ αποκλεισμού πρώτου- ή δεύτερου-βαθμού [Mobitz τύπου I],
- ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου,
- ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (ασθενείς με τάξη NYHA I και II).

Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πριν από τη χορήγηση της δόσης και στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης. Σε περίπτωση εμφάνισης μετα-δοσολογικής βραδυαρρυθμίας ή σχετιζόμενων με την αγωγιμότητα συμπτωμάτων ή εάν το μετα-δοσολογικό ΗΚΓ στις 6 ώρες εμφανίζει νεοεκδηλωθέντα κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού ή QTc \geq 500 msec, θα πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη αγωγή και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/ευρήματα. Αν απαιτείται φαρμακολογική θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας και η 6-ωρη παρακολούθηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση.

Εξαιτίας του κινδύνου σοβαρών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού ή σημαντικής βραδυκαρδίας, η σιπονιμόδη **δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται** σε ασθενείς με:

- ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή υποτροπιάζόντων συγκοπτικών επεισοδίων,
- μη ελεγχόμενη υπέρταση, ή

- σοβαρή μη θεραπευόμενη υπνική άπνοια.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους και θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προσδιοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης.

Μια ενδελεχής μελέτη του διαστήματος QT έδειξε μη σημαντική άμεση επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT και η σιπονιμόδη δεν συσχετίζεται με δυνατότητα αρρυθμογένεσης σχετιζόμενη με την παράταση του διαστήματος QT. Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό και έμμεση παράταση του διαστήματος QT κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης. Η σιπονιμόδη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc >500 msec) ή σε ασθενείς υπό αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT. Εάν η θεραπεία με σιπονιμόδη εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σημαντική παράταση του διαστήματος QT ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμιόγνες ιδιότητες, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να καθοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας.

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρρυθμίες που απαιτούν θεραπεία με τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, 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. Δεδομένου ότι η έναρξη της θεραπείας οδηγεί σε μειωμένο καρδιακό ρυθμό, η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη ή διγοξίνη) καθώς αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν μελετήθηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν σιπονιμόδη σε κλινικές μελέτες. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των ουσιών κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Εξαιτίας της πιθανής πρόσθετης επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με σιπονιμόδη δεν θα πρέπει γενικά να αρχίζει σε ασθενείς που ακολουθούν ταυτόχρονα θεραπεία με αυτές τις ουσίες (βλ. παράγραφο 4.5). Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με σιπονιμόδη πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων.

Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο ταυτόχρονης θεραπείας με μία από τις παραπάνω ουσίες κατά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου αναφορικά με την αλλαγή της θεραπείας σε ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν μειώνει τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Οι βραδυαρρυθμικές επιδράσεις είναι εντονότερες όταν η σιπονιμόδη προστίθεται σε θεραπεία με βήτα-αποκλειστή. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση βήτα αποκλειστή, ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας θα πρέπει να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε ηρεμία είναι >50 bpm υπό χρόνια θεραπεία με βήτα- αποκλειστή, η χορήγηση της σιπονιμόδης μπορεί να αρχίσει. Εάν ο καρδιακός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας είναι ≤50 bpm, τότε η θεραπεία με βήτα-αποκλειστή θα πρέπει να διακοπεί μέχρι ο αρχικός καρδιακός ρυθμός να γίνει >50 bpm. Στη συνέχεια, μπορεί να αρχίσει η θεραπεία με σιπονιμόδη και η θεραπεία με τον βήτα αποκλειστή μπορεί να ξαναξεκινήσει αφού η σιπονιμόδη έχει τιτλοποιηθεί προς τα πάνω μέχρι τη δόση-στόχο συντήρησης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατική λειτουργία

Τα πρόσφατα επίπεδα των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη.

Στην κλινική μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκαν επίπεδα αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) τριπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) στο 5,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη 2 mg συγκριτικά με το 1,5% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες η θεραπεία διακοπτόταν εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον τριπλασιασμό και ο ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα σχετιζόμενα με την ηπατική λειτουργία ή εάν η αύξηση ξεπερνούσε τον πενταπλασιασμό. Στην μελέτη φάσης III, 1% όλων των διακοπών πληρούσε ένα από αυτά τα κριτήρια.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα δηλωτικά ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των ηπατικών ενζύμων και η σιπονιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη. Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν έχει προσδιοριστεί ή όχι άλλο αίτιο ηπατικής βλάβης και από τα οφέλη της επανέναρξης της θεραπείας για τον ασθενή έναντι των κινδύνων επανεμφάνισης ηπατικής δυσλειτουργίας.

Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν σιπονιμόδη, η χορήγηση της σιπονιμόδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής ηπατικής νόσου.

Δερματικά νεοπλάσματα

Έχουν αναφερθεί βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και άλλα δερματικά νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένου του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (SCC) και του κακοήθους μελανώματος, σε ασθενείς που λαμβάνουν σιπονιμόδη, ειδικά σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνιστάται δερματολογική εξέταση για όλους τους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως ανά 6 έως 12 μήνες λαμβάνοντας υπόψη την κλινική αξιολόγηση. Οι δερματολογικές εξετάσεις θα πρέπει να συνεχίζονται με προσοχή κατά τη θεραπεία με μεγαλύτερη διάρκεια. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν άμεσα στον ιατρό τους οποιεσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο από την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία-PUVA.

Μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με έναν άλλο τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής-σφιγγοσίνης-1 (S1P). Τέτοια συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί με την σιπονιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, σε περίπτωση που ένας ασθενής υπό θεραπεία με σιπονιμόδη αναπτύξει οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία (π.χ. γνωσιακές διαταραχές, συμπεριφορικές αλλαγές, φλοιώδεις διαταραχές της όρασης ή οποιαδήποτε άλλα νευρολογικά φλοιώδη συμπτώματα/σημεία ή οποιοδήποτε σύμπτωμα/σημείο δηλωτικό αύξησης της ενδοκρανιακής πίεσης) ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, θα πρέπει να προγραμματιστεί άμεσα πλήρης κλινική και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Προηγούμενη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Όταν γίνεται αλλαγή από άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο μηχανισμός δράσης της άλλης θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να αποφεύγεται η αθροιστική ανοσολογική δράση και συγχρόνως να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επανενεργοποίησης της νόσου. Συνιστάται ο έλεγχος του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων (CBC) πριν από την έναρξη της σιπονιμόδης προκειμένου να διασφαλιστεί ότι οι ανοσολογικές επιδράσεις της προηγούμενης θεραπείας (π.χ. κυτταροπενία) έχουν αποδράμει.

Λόγω των χαρακτηριστικών και της διάρκειας των ανοσοκατασταλτικών δράσεων της αλεμτουζουμάμπης που περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη μετά την αλεμτουζουμάμπη.

Η σιπονιμόδη μπορεί γενικά να αρχίσει αμέσως μετά τη διακοπή της βήτα-ιντερφερόνης ή της οξικής γλατιραμέρης.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη με φαρμακευτικά προϊόντα υπέρταση αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες και συνιστάται ειδική προσοχή εάν ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη.

Η υπέρταση αναφερόταν συχνότερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (12,6%) σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήτο εικονικό φάρμακο (9,0%) στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ. Η θεραπεία με σιπονιμόδη οδήγησε σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης η οποία εμφανίστηκε νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, έφτασε την μέγιστη επίδραση μετά από θεραπεία περίπου 6 μηνών (συστολική 3 mmHg, διαστολική 1,2 mmHg) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Η επίδραση ενέμεινε για όσο διάστημα συνεχιζόταν η θεραπεία.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη.

CYP2C9 γονότυπος

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη, οι ασθενείς θα πρέπει να υπόκεινται σε γονοτύπηση για το CYP2C9 προκειμένου να προσδιοριστεί η κατάσταση μεταβολισμού του CYP2C9 (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς που είναι ομόζυγοι για CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3 γονότυπος: περίπου 0,3 έως 0,4% του πληθυσμού) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Η χρήση της σιπονιμόδης σε αυτούς τους ασθενείς οδηγεί σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα σιπονιμόδης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι 1 mg την ημέρα σε ασθενείς με CYP2C9*2*3 γονότυπο (1,4-1,7% του πληθυσμού) και σε ασθενείς με *1*3 γονότυπο (9-12% του πληθυσμού) προκειμένου να αποφευχθεί η αυξημένη έκθεση στη σιπονιμόδη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Εξαιτίας του κινδύνου για το έμβρυο, η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για το έμβρυο, πρέπει να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη

Σοβαρή υποτροπή της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της «αναπήδησης» της νόσου, έχει αναφερθεί σπάνια μετά από τη διακοπή ενός άλλου τροποποιητή του υποδοχέα S1P. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα σοβαρής υποτροπής της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετικά σημεία πιθανής σοβαρής υποτροπής ή επαναφοράς της υψηλής ενεργότητας της νόσου κατά τη διακοπή της σιπονιμόδης και θα πρέπει να αρχίζει η κατάλληλη θεραπεία όπως απαιτείται.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη, η σιπονιμόδη παραμένει στο αίμα επί έως και 10 ημέρες. Η έναρξη άλλων θεραπειών κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος θα οδηγήσει σε ταυτόχρονη έκθεση στην σιπονιμόδη.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη στα πλαίσια της PML, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενή για ανάπτυξη του φλεγμονώδους συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης (PML-IRIS) (βλ. παραπάνω παράγραφο «Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια»).

Στη μεγάλη πλειοψηφία (90%) των ασθενών με ΔΠΠΣ, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος τιμών σε διάστημα 10 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, οι παρατεταμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως οι επιδράσεις στην μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, μπορεί να εμμείνουν επί έως και 3-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η χρήση ανοσοκατασταλτικών μέσα σε αυτό το διάστημα μπορεί να οδηγήσει σε πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και ως εκ τούτου εφιστάται προσοχή για 3 έως 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Επίδραση στον αιματολογικό έλεγχο

Δεδομένου ότι η σιπονιμόδη μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα μέσω της ανακατανομής τους στα δευτερεύοντα λεμφικά όργανα, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αξιολόγηση της κατάστασης υποσυνόλων των λεμφοκυττάρων ενός ασθενούς που λαμβάνει θεραπεία με σιπονιμόδη. Εργαστηριακοί έλεγχοι που περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των κυκλοφορούντων μονοπύρηνων κυττάρων απαιτούν μεγαλύτερους όγκους αίματος λόγω της μείωσης του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων.

Έκδοχα

Τα δισκία περιέχουν λεκιθίνη σόγιας. Οι ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στο φιστίκι ή τη σόγια δεν πρέπει να πάρουν σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Η σιπονιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Εφιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση, εξαιτίας του κινδύνου πρόσθετων ανοσολογικών επιδράσεων, κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας θεραπείας και κατά τις εβδομάδες μετά τη διακοπή της χορήγησης οποιουδήποτε από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Εξαιτίας των χαρακτηριστικών και της διάρκειας των ανοσοκατασταλτικών δράσεων της αλεμτουζουμάμπης που περιγράφονται στις πληροφορίες του προϊόντος, η έναρξη θεραπείας με σιπονιμόδη μετά από αλεμτουζουμάμπη δεν συνιστάται εκτός εάν τα οφέλη της θεραπείας υπερσκελίζουν εμφανώς τους κινδύνους για τον μεμονωμένο ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό

Κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας, η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα σε ασθενείς που λαμβάνουν τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμογόνες ιδιότητες, αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ή άλλες ουσίες που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. ιβαμπραδίνη ή διγοξίνη) λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με σιπονιμόδη. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των ουσιών κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας μπορεί να σχετίζεται με

σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό. Λόγω της ενδεχόμενης προστιθέμενης επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό, η θεραπεία με σιπονιμόδη γενικά δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με αυτές τις ουσίες (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με σιπονιμόδη, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου σχετικά με την αλλαγή σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό ή για την κατάλληλη παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Βήτα αποκλειστές

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η σιπονιμόδη αρχίζει σε ασθενείς που λαμβάνουν βήτα αποκλειστές λόγω των πρόσθετων επιδράσεων στη μείωση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστή μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις σιπονιμόδης.

Η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση της συγχορήγησης σιπονιμόδης και προπρανολόλης αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη φαρμακοδυναμικής/ασφάλειας. Η προσθήκη της προπρανολόλης επιπλέον της σιπονιμόδης σε σταθερή φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική κατάσταση είχε λιγότερο έκδηλες αρνητικές χρονοτρόπες επιδράσεις (λιγότερο από αθροιστικές) συγκριτικά με την προσθήκη της σιπονιμόδης επιπλέον της προπρανολόλης σε σταθερή φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική κατάσταση (πρόσθετη επίδραση HR).

Εμβολιασμός

Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς μπορεί να ενέχει κίνδυνο μόλυνσης και, επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σιπονιμόδη και για 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως και 4 εβδομάδων μετά τη θεραπεία με σιπονιμόδη, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Δεν θεωρείται ότι επηρεάζεται η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού εάν η θεραπεία με σιπονιμόδη διακοπεί για διάστημα 1 εβδομάδας πριν από τον εμβολιασμό και έως 4 εβδομάδων μετά τον εμβολιασμό. Σε μια στοχευμένη μελέτη φάσης I σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση σιπονιμόδης με αντιγριπικά εμβόλια ή το μικρότερο διάστημα διακοπής της θεραπείας (από 10 ημέρες πριν έως 14 ημέρες μετά τον εμβολιασμό) κατέδειξαν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης (περίπου 15% έως 30% χαμηλότερα) συγκριτικά με εκείνα του εικονικού φαρμάκου, ενώ η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού με PPV-23 δεν μειώθηκε από την ταυτόχρονη θεραπεία με σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης

Το κυτόχρωμα P450 (CYP2C9) είναι το κύριο ένζυμο που μεταβολίζει τη σιπονιμόδη, αντιπροσωπεύοντας το 79,5% του μεταβολισμού σε όσα άτομα εμφανίζουν εκτενή μεταβολισμό με το γονότυπο CYP2C9*1*1. Η υπολειπόμενη αποβολή της σιπονιμόδης αποδίδεται σε διάφορα άλλα κυτοχρώματα, καθένα από τα οποία είναι υπεύθυνο για ένα μικρό κλάσμα της αποβολής.

CYP2C9 αναστολείς

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της σιπονιμόδης και φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν μέτρια ή ισχυρή αναστολή του CYP2C9 επειδή αναμένεται μία κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στη σιπονιμόδη κατά 2 ή 4 φορές, αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση φλουκοναζόλης (μέτριος CYP2C9/CYP3A4 διπλός αναστολέας) 200 mg ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εφάπαξ δόσης σιπονιμόδης 4 mg σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο CYP2C9*1*1 οδήγησε σε διπλασιασμό της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) της σιπονιμόδης. Σύμφωνα με την αξιολόγηση της δυνατότητας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων χρησιμοποιώντας βασισμένο στη φυσιολογία μοντέλο φαρμακοκινητικής (PBPK), προβλέπεται αύξηση κατά 2,2 φορές της AUC κατά μέγιστο με οποιοδήποτε τύπο μέτριου CYP2C9 αναστολέα ανάλογα με το γονότυπο CYP2C9.

CYP2C9 και CYP3A4 επαγωγείς

Η σιπονιμόδη μπορεί να συνδυαστεί με τους περισσότερους τύπους CYP2C9 και CYP3A4 επαγωγέων. Ωστόσο, λόγω της αναμενόμενης μείωσης της έκθεσης στη σιπονιμόδη, θα πρέπει να εξετάζεται η καταλληλότητα και το πιθανό όφελος από τη θεραπεία όταν η σιπονιμόδη συνδυάζεται:

- με διπλούς ισχυρούς CYP3A4/μέτριους CYP2C9 επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη) σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως γονότυπου. Η συγχορήγηση 2 mg σιπονιμόδης και 600 mg ριφαμπικίνης μείωσε τις $AUC_{\tau,ss}$ και $C_{max,ss}$ της σιπονιμόδης κατά 57% and 45%, αντίστοιχα, σε άτομα με CYP2C9*1*1.
- με μέτριους επαγωγείς CYP3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, μονταφινίλη) για ασθενείς με CYP2C9*1*3 ή *2*3 γονότυπο. Η πιο έντονη μείωση της έκθεσης στη σιπονιμόδη κατά 35% ($AUC_{\tau,ss}$) και 39% ($C_{max,ss}$) προβλέπεται μετά τη συγχορήγηση 1 mg σιπονιμόδης ημερησίως και 600 mg εφαιβιρένζης ημερησίως σε ασθενείς με γονότυπο CYP2C9*1*3 συγκριτικά με εκείνους με γονότυπο CYP2C9*1*1 που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση των 2 mg σιπονιμόδης χωρίς συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για το συνδυασμό της σιπονιμόδης με μέτριους επαγωγείς CYP3A4.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Η συγχορήγηση με σιπονιμόδη δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του από στόματος αντισυλληπτικού συνδυασμού αιθινυλοιστραδιόλης και λεβονοργεστρέλης. Επομένως, η αποτελεσματικότητα του υπό έρευνα από στόματος αντισυλληπτικού διατηρήθηκε κατά τη θεραπεία με σιπονιμόδη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με από στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα, ωστόσο δεν αναμένεται επίδραση της σιπονιμόδης στην αποτελεσματικότητα των από στόματος αντισυλληπτικών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Η σιπονιμόδη αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Για το λόγο αυτό πριν την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_θα πρέπει να είναι διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα του τεστ εγκυμοσύνης και να παρέχεται συμβουλευτική ενημέρωση σχετικά με τους σοβαρούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία_πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον δέκα ημέρες μετά την τελευταία δόση της σιπονιμόδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στο Εκπαιδευτικό Πακέτο για τον Ιατρό. Τα μέτρα αυτά πρέπει να εφαρμοστούν προτού η σιπονιμόδη συνταγογραφηθεί σε θήλεις ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν η σιπονιμόδη διακόπτεται για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, η πιθανή επιστροφή της δραστηριότητας της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σιπονιμόδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επαγόμενη από την σιπονιμόδη εμβρυοτοξικότητα και τοξικότητα στο κύημα σε αρουραίους και κουνέλια, και τερατογένεση σε αρουραίους, συμπεριλαμβανομένων εμβρυϊκών θανάτων και σκελετικών ή σπλαχνικών δυσπλασιών σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με την έκθεση του ανθρώπου υπό ημερήσια δόση 2 mg (βλ. παράγραφο 5.3). Επιπλέον, η κλινική εμπειρία με άλλον τροποποιητή του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 έδειξε 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με το ποσοστό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό.

Συνεπώς, η σιπονιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Η σιπονιμόδη θα πρέπει διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει θεραπεία, η σιπονιμόδη πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να παρέχεται ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία στο έμβρυο και να γίνονται εξετάσεις υπερηχογραφίας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η σιπονιμόδη ή οι μείζονες μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η σιπονιμόδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Η σιπονιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της σιπονιμόδης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Η σιπονιμόδη δεν είχε επίδραση στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα σε αρουραίους και πιθήκους ή σε παραμέτρους γονιμότητας σε αρουραίους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σιπονιμόδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί ζάλη κατά την έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα κατά την πρώτη ημέρα της έναρξης της θεραπείας με σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της σιπονιμόδης βασίστηκε σε δεδομένα από την βασική κλινική μελέτη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες προσδιορίστηκαν στο βασικό τμήμα της μελέτης A2304 ήταν η κεφαλαλγία (15%) και η υπέρταση (12,6%). Οι σχετικές με την ασφάλεια πληροφορίες από το τμήμα επέκτασης της μακροχρόνιας μελέτης A2304 ήταν σε συμφωνία με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο βασικό τμήμα.

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην παρακάτω σύμβαση: 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 (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές	Έρπης ζωστήρας
Σπάνιες	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
Μη γνωστής συχνότητας	Κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Συχνές	Μελανοκυτταρικός σπίλος Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
Όχι συχνές	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα Κακώθης μελάνωμα
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Λεμφοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Σπάνιες	Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Συχνές	Ζάλη Επιληπτική κρίση Τρόμος
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	Οίδημα ωχράς κηλίδας
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Βραδυκαρδία Κολποκοιλιακός αποκλεισμός (πρώτου και δεύτερου βαθμού)
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συχνές	Ναυτία Διάρροια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Άλγος των άκρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Συχνές	Περιφερικό οίδημα Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένες τιμές στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας
Συχνές	Μειωμένες τιμές στον έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, η συνολική συχνότητα των λοιμώξεων ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στους ασθενείς σε σιπονιμόδη και σε εκείνους σε εικονικό φάρμακο (49,0% έναντι 49,1%, αντίστοιχα). Ωστόσο, αναφέρθηκε αύξηση στη συχνότητα των λοιμώξεων από έρπητα ζωστήρα στην σιπονιμόδη (2,5%) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (0,7%).

Έχουν εμφανιστεί με τη σιπονιμόδη, σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, περιστατικά μηνιγγίτιδας ή μηνιγγοεγκεφαλίτιδας οι οποίες προκλήθηκαν από ιούς ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (ΚΜ) για τη σιπονιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το οίδημα της ωχράς κηλίδας αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν σιπονιμόδη (1,8%) συγκριτικά με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (0,2%). Παρόλο που η

πλειονότητα των περιστατικών σημειώθηκαν εντός 3 έως 4 μηνών από την έναρξη της σιπονιμόδης, περιστατικά αναφέρθηκαν επίσης σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη για περισσότερους από 6 (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένοι ασθενείς εμφάνισαν θαμπή όραση ή μειωμένη οπτική οξύτητα, αλλά άλλοι ήταν ασυμπτωματικοί και διαγνώστηκαν κατά την οφθαλμολογική εξέταση ρουτίνας. Το οίδημα της ωχράς κηλίδας γενικά βελτιώθηκε ή υποχώρησε αυτόματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης μετά από επαναπρόκληση δεν έχει αξιολογηθεί.

Βραδυαρρυθμία

Η έναρξη της θεραπείας με σιπονιμόδη οδηγεί σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και μπορεί επίσης να σχετίζεται με επιβράδυνση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παράγραφο 4.4). Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 6,2% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 3,1% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο και κολποκοιλιακός αποκλεισμός αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 0,7% σε εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρείται τις πρώτες 6 ώρες μετά τη δόση.

Παρατηρήθηκε παροδική, δοσοεξαρτώμενη μείωση του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης δοσολόγησης και σταθεροποιήθηκε σε δόσεις ≥ 5 mg. Εντοπίστηκαν βραδυαρρυθμικά συμβάντα (κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί και φλεβοκομβικές παύσεις) με μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Οι περισσότεροι κολποκοιλιακοί αποκλεισμοί και φλεβοκομβικές παύσεις σημειώθηκαν πάνω από τη θεραπευτική δόση των 2 mg, με σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση σε συνθήκες μη τιτλοποίησης συγκριτικά με τις συνθήκες τιτλοποίησης της δόσης.

Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που προκάλεσε η σιπονιμόδη μπορεί να υποστραφεί με ατροπίνη ή ισοπρεναλίνη.

Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (κυρίως αύξηση της ALT) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν θεραπεία με σιπονιμόδη. Στη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, παρατηρήθηκαν συχνότερα αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (11,3%) σε σχέση με εκείνους σε εικονικό φάρμακο (3,1%), κυρίως λόγω των αυξήσεων των ηπατικών τρανσαμινασών (ALT/AST) και της GGT. Η πλειονότητα των αυξήσεων σημειώθηκε εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα της ALT επέστρεψαν στο φυσιολογικό εντός περίπου 1 μηνός μετά από τη διακοπή της σιπονιμόδης (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρτηριακή πίεση

Η υπέρταση αναφερόταν συχνότερα στους ασθενείς υπό θεραπεία με σιπονιμόδη (12,6%) σε σχέση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (9,0%) στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ. Η θεραπεία με σιπονιμόδη οδήγησε σε αύξηση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία εμφανίστηκε νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας, και έφτασε τη μέγιστη επίδραση μετά από θεραπεία περίπου 6 μηνών (συστολική 3 mmHg, διαστολική 1,2 mmHg) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Η επίδραση ενέμεινε για όσο διάστημα συνεχιζόταν η θεραπεία.

Επιληπτικές κρίσεις

Επιληπτικές κρίσεις αναφέρθηκαν στο 1,7% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη συγκριτικά με το 0,4% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Με τη θεραπεία με σιπονιμόδη παρατηρήθηκαν μικρές μειώσεις στον βίαια εκπνεόμενο όγκο στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και στην ικανότητα διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα στους πνεύμονες (DLCO). Στους μήνες 3 και 6 της θεραπείας στην κλινική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με ΔΠΠΣ, οι μέσες μεταβολές στον FEV₁ από την αρχική εκτίμηση στην ομάδα της σιπονιμόδης ήταν -0,1 L σε κάθε χρονικό σημείο, χωρίς αλλαγή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι παρατηρήσεις αυτές ήταν ελαφρά υψηλότερες (κατά προσέγγιση 0,15 L μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον

FEV₁) σε ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD) ή άσθμα που ελάμβαναν θεραπεία με σιπονιμόδη. Στη χρόνια θεραπεία, η μείωση αυτή δεν μεταφράστηκε σε κλινικά σημαντικά ανεπιθύμητα συμβάντα και δεν σχετίστηκε με αύξηση των αναφορών βήχα ή δύσπνοιας (βλ. παραγράφους 5.1).

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 συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε υγιή άτομα, η εφάπαξ μέγιστη ανεκτή δόση προσδιορίστηκε στα 25 mg βάσει της εμφάνισης συμπτωματικής βραδυκαρδίας μετά από εφάπαξ δόσεις των 75 mg. Λίγα άτομα έλαβαν ακούσιες δόσεις έως 200 mg ημερησίως επί 3 έως 4 ημέρες και εμφάνισαν ασυμπτωματικές ήπιες έως μέτριες παροδικές αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας.

Ένας ασθενής (με ιστορικό κατάθλιψης), ο οποίος έλαβε 84 mg σιπονιμόδης εμφάνισε μικρή αύξηση στις ηπατικές τρανσαμινάσες.

Εάν η υπερδοσολογία αποτελεί την πρώτη έκθεση στην σιπονιμόδη ή σημειώνεται κατά τη φάση τιτλοποίησης της δόσης της σιπονιμόδης, είναι σημαντική η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, που θα μπορούσε να περιλαμβάνει και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας. Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις των καρδιακών παλμών και της αρτηριακής πίεσης και θα πρέπει να γίνουν ηλεκτροκαρδιογραφήματα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο στην σιπονιμόδη. Ούτε η αιμοκάθαρση ούτε η πλασμαφαίρεση θα οδηγούσαν σε σημαντική απομάκρυνση της σιπονιμόδης από τον οργανισμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, τροποποιητές του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P), κωδικός ATC: L04AE03

Μηχανισμός δράσης

Η σιπονιμόδη είναι τροποποιητής του υποδοχέα της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1 (S1P). Η σιπονιμόδη δεσμεύεται εκλεκτικά σε δύο από τους πέντε συζευγμένους με G-πρωτεΐνη υποδοχείς (GPCRs) της S1P, συγκεκριμένα τον S1P1 και τον S1P5. Δρώντας ως λειτουργικός ανταγωνιστής στους S1P1 υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα, η σιπονιμόδη προλαμβάνει την έξοδο από τους λεμφαδένες. Αυτό μειώνει την επανακυκλοφορία των T κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) περιορίζοντας την κεντρική φλεγμονή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα

Η σιπονιμόδη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα εντός 6 ωρών από την πρώτη δόση, λόγω της αναστρέψιμης παρακράτησης των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς.

Με τη συνεχιζόμενη ημερήσια χορήγηση, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων συνεχίζει να μειώνεται, φτάνοντας κατώτατο διάμεσο (90% CI) αριθμό λεμφοκυττάρων περίπου 0,560 (0,271-1,08) κύτταρα/nL σε έναν τυπικό CYP2C9*1*1 ή *1*2 μη Ιάπωνα ασθενή με ΔΠΠΣ, ο οποίος αντιστοιχεί στο 20-30% της αρχικής τιμής. Ο χαμηλός αριθμός λεμφοκυττάρων διατηρείται με την ημερήσια χορήγηση.

Στη μεγάλη πλειοψηφία (90%) των ασθενών με ΔΠΠΣ, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επιστρέφει στο φυσιολογικό εύρος τιμών εντός 10 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με σιπονιμόδη, οι καταλειπόμενες επιδράσεις στη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων μπορεί να εμμείνουν επί έως 3-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Καρδιακή συχνότητα και ρυθμός

Η σιπονιμόδη προκαλεί παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8), η οποία σχετίζεται μηχανιστικά με την ενεργοποίηση από την G-συζευγμένη πρωτεΐνη της μεταφοράς προς τα έξω δια των διαύλων καλίου (GIRK) μέσω της διέγερσης του υποδοχέα S1P1 που οδηγεί σε κυτταρική υπερπόλωση και μειωμένη διεγερσιμότητα. Λόγω του λειτουργικού της ανταγωνισμού στους S1P1 υποδοχείς, η αρχική τιτλοποίηση της σιπονιμόδης απευαισθητοποιεί σταδιακά τους διαύλους GIRK έως ότου επιτευχθεί η δόση συντήρησης.

Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT

Οι επιδράσεις των θεραπευτικών (2 mg) και υπερθεραπευτικών (10 mg) δόσεων της σιπονιμόδης στην καρδιακή επαναπόλωση διερευνήθηκαν σε μία διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT. Τα αποτελέσματα δεν υποδηλώνουν αρρυθμογόνο δυναμικό σχετιζόμενο με την παράταση του διαστήματος QT με τη σιπονιμόδη. Η σιπονιμόδη αύξησε το διορθωμένο για το εικονικό φάρμακο, προσαρμοσμένο στην αρχική εκτίμηση, μέσο QTcF (ΔΔQTcF) κατά περισσότερο από 5 ms, με μέγιστη μέση επίδραση 7,8 ms (2 mg) και 7,2 ms (10 mg), αντίστοιχα, στις 3 ώρες μετα-δοσολογικά. Το ανώτατο όριο του μονόπλευρου 95% CI για το ΔΔQTcF σε όλα τα χρονικά σημεία παρέμεινε κάτω από 10 ms. Η κατηγοριακή ανάλυση αποκάλυψε απουσία οφειλόμενων στη θεραπεία τιμών QTc πάνω από 480 ms, καμία αύξηση στο QTc από την αρχική εκτίμηση πάνω από 60 ms και καμία τιμή του QT/QTc, διορθωμένη ή μη, δεν ξεπερνούσε τα 500 ms.

Πνευμονική λειτουργία

Η θεραπεία με σιπονιμόδη με εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις για 28 ημέρες δεν σχετίζεται με κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αντίστασης των αεραγωγών σύμφωνα με μέτρηση του βίαια εκπνεόμενου όγκου το 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) και της βίαιης εκπνευστικής ροής (FEF) κατά τη διάρκεια της εκπνοής του 25 έως 75% της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FEF_{25-75%}). Μικρή τάση μειωμένου FEV₁ εντοπίστηκε σε μη θεραπευτικές εφάπαξ δόσεις (>10 mg). Πολλαπλές δόσεις σιπονιμόδης σχετίστηκαν με ήπιες έως μέτριες μεταβολές του FEV₁ και του FEF_{25-75%}, οι οποίες δεν ήταν δοσοεξαρτώμενες ούτε εξαρτώνταν από την ώρα της ημέρας και δεν σχετίζονταν με οποιαδήποτε κλινικά σημεία αυξημένης αντίστασης των αεραγωγών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της σιπονιμόδης έχει διερευνηθεί σε μία μελέτη φάσης III η οποία αξιολογούσε δόσεις των 2 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ΔΠΠΣ.

Μελέτη A2304 (EXPAND) στη ΔΠΠΣ

Το βασικό τμήμα της μελέτης A2304 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, κατευθυνόμενη από τα συμβάντα και τη διάρκεια της παρακολούθησης, μελέτη φάσης III

σε ασθενείς με ΔΠΠΣ με τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου τα προηγούμενα 2 έτη επί απουσίας ή ανεξαρτήτως υποτροπών, χωρίς ενδείξεις υποτροπής τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την ένταξη στη μελέτη και με βαθμολογία στην κλίμακα EDSS (Expanded Disability Status Scale) από 3,0 έως 6,5 κατά την ένταξη στη μελέτη. Η διάμεση αρχική βαθμολογία EDSS ήταν 6,0 κατά την έναρξη. Δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς ηλικίας άνω των 61 ετών. Σχετικά με την ενεργότητα της νόσου χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους δραστηριότητας στη ΔΠΠΣ μπορεί να είναι υποτροπή ή σχετιζόμενα με απεικόνιση (π.χ. ενισχυτικές του Gd βλάβες στην ακολουθεία T1 σειρά ή ενεργές [νέες ή μεγεθυμένες] βλάβες στην ακολουθεία T2).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε σιπονιμόδη 2 mg μία φορά την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο. Κλινικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά τη διαλογή και ανά 3 μήνες και κατά τη χρονική στιγμή της υποτροπής. Αξιολογήσεις MRI πραγματοποιήθηκαν κατά τη διαλογή και ανά 12 μήνες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν ο χρόνος έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας (CDP) στους 3 μήνες, οριζόμενο ως αύξηση κατά τουλάχιστον 1 μονάδα από την αρχική εκτίμηση της κλίμακας EDSS (αύξηση κατά 0,5 μονάδες για τους ασθενείς με αρχική βαθμολογία στην κλίμακα EDSS 5,5 ή περισσότερο) διατηρούμενη επί 3 μήνες. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν ο χρόνος έως την επιδείνωση κατά τουλάχιστον 20% από την αρχική εκτίμηση επιβεβαιωμένη στους 3 μήνες στο τεστ T25W (timed 25-foot walk test) και η μεταβολή από την αρχική εκτίμηση του όγκου της βλάβης στην ακολουθεία T2. Τα πρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον χρόνο έως την CDP στους 6 μήνες, την ποσοστιαία μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου και τις μετρήσεις της φλεγμονώδους ενεργότητας της νόσου (ετήσιο ποσοστό υποτροπών, βλάβες στη μαγνητική τομογραφία (MRI)). Η μεταβολή στην ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας στη βαθμολογία της Εξέτασης Αντιστοίχισης Αριθμού Συμβόλου ήταν διερευνητικό καταληκτικό σημείο.

Η διάρκεια της μελέτης ποίκιλε για μεμονωμένους ασθενείς (η διάμεση διάρκεια της μελέτης ήταν 21 μήνες, εύρος: 1 ημέρα έως 37 μήνες).

Η μελέτη συμπεριέλαβε την τυχαιοποίηση 1.651 ασθενών είτε σε σιπονιμόδη 2 mg (N=1.105) είτε σε εικονικό φάρμακο (N=546). Το 82% των ασθενών υπό θεραπεία με σιπονιμόδη και το 78% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η διάμεση ηλικία ήταν 49 έτη, η διάμεση διάρκεια της νόσου ήταν 16,0 έτη και η διάμεση βαθμολογία EDSS ήταν 6,0 κατά την αρχική εκτίμηση. Το 64% των ασθενών δεν είχαν υποτροπές τα τελευταία 2 έτη πριν από την ένταξη στη μελέτη και το 76% δεν είχαν βλάβες προσλαμβάνουσες γαδολίνιο (Gd) στην αρχική μαγνητική τομογραφία (MRI). Το 78% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την σκλήρυνση κατά πλάκας.

Ο χρόνος έως την έναρξη της CDP στους 3 μήνες και στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μειωμένος με τη σιπονιμόδη, με μείωση του κινδύνου CDP στους 3 μήνες κατά 21% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου [HR] 0,79, p=0,0134) και μείωση του κινδύνου CDP στους 6 μήνες κατά 26% συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (HR 0,74, p=0,0058).

Πίνακας 3 Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα στην MRI της μελέτης A2304

Καταληκτικά σημεία	A2304 (EXPAND)	
	Σιπονιμόδη 2 mg (n=1.099)	Εικονικό φάρμακο (n=546)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 3 μήνες (κύριο καταληκτικό σημείο)	26,3%	31,7%
Μείωση κινδύνου ¹	21% (p=0,0134)	
Ποσοστό ασθενών με 20% αύξηση στο τεστ T25W (timed 25-foot walk test) επιβεβαιωμένη στους 3 μήνες	39,7%	41,4%
Μείωση κινδύνου ¹	6% (p=0,4398)	
Ποσοστό ασθενών με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 6 μήνες	19,9%	25,5%
Μείωση κινδύνου ¹	26% [(p=0,0058)] ⁶	
Ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR)	0,071	0,152
Ποσοστό μείωσης ²	55% [(p<0,0001)] ⁶	
Καταληκτικά σημεία MRI		
Μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στον όγκο της βλάβης στην ακολουθία T2 (mm ³) ³	+184 mm ³	+879 mm ³
Διαφορά στη μεταβολή του όγκου της βλάβης στην ακολουθία T2	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
Ποσοστιαία μεταβολή όγκου εγκεφάλου σε σχέση με την αρχική εκτίμηση (95% CI) ³	-0,497%	-0,649%
Διαφορά στην ποσοστιαία μεταβολή όγκου εγκεφάλου	0,152% [(p=0,0002)] ⁶	
Μέσος αθροιστικός αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο στην ακολουθία T1 (95% CI) ⁴	0,081	0,596
Ποσοστιαία μείωση	86% [(p<0,0001)] ⁶	
Ποσοστό ασθενών με επιδείνωση 4 βαθμών στο Τεστ Εξέτασης Αντιστοίχισης Αριθμού-Συμβόλου ⁵	16,0%	20,9%
Μείωση κινδύνου ¹	25% [(p=0,0163)] ⁶	
¹ Από το μοντέλο Cox για τον χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου		
² Από το μοντέλο για επαναλαμβανόμενα συμβάντα		
³ Μέσος όρος τον μήνα 12 και τον μήνα 24		
⁴ Έως τον μήνα 24		
⁵ Επιβεβαίωση στους 6 μήνες		
⁶ [Ονομαστική τιμή p για καταληκτικά σημεία που δεν περιλαμβάνονται στον ιεραρχικό έλεγχο και δεν είναι προσαρμοσμένα για πολλαπλότητα]		
⁷ Μη επιβεβαιωτική τιμή p. Η διαδικασία ιεραρχικής εξέτασης τερματίστηκε πριν την επίτευξη του καταληκτικού σημείου		

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη έδειξαν ποικίλη αλλά συνεπή μείωση του κινδύνου στον χρόνο έως την CDP 3- και 6-μηνών με τη σιπονιμόδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στις υποομάδες που ορίζονται βάσει του γένους, της ηλικίας, της συχνότητας των υποτροπών πριν από τη μελέτη, της αρχικής ενεργότητας της νόσου στην MRI, της διάρκειας της νόσου και των επιπέδων αναπηρίας στην αρχική εκτίμηση.

Στην υποομάδα των ασθενών (n=779) με ενεργή νόσο (ορίζονται ως ασθενείς με υποτροπή κατά τα 2 χρόνια πριν τη μελέτη ή/και παρουσία ενισχυτικών του Gd βλαβών της ακολουθίας T1 κατά την

εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier στον μήνα 24 ήταν 6,51% στην ομάδα της σιπονιμόδης και 8,69% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Καθώς αυτά τα αποτελέσματα είχαν διερευνητικό χαρακτήρα, θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Το βασικό τμήμα της μελέτης A2304 ακολουθήθηκε από ένα τμήμα επέκτασης μονού σκέλους ανοικτής επισήμανσης. Ο στόχος του τμήματος επέκτασης είχε διερευνητικό χαρακτήρα προκειμένου να αξιολογήσει την μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της σιπονιμόδης για θεραπεία έως και 7 επιπλέον έτη. Από τον συνολικό αριθμό των τυχαιοποιημένων ασθενών, εισήχθη το 68% (n=1.120) και το 29% (n=485) ολοκλήρωσε το τμήμα επέκτασης της μελέτης A2304. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier του ποσοστού των ασθενών με CDP στους 6 μήνες κατά τον μήνα 108 ήταν 64,7% στην ομάδα συνεχούς χορήγησης σιπονιμόδης και 68,4% στην ομάδα των ασθενών που μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε σιπονιμόδη μετά από το βασικό τμήμα. Σε ασθενείς με ενεργή ΔΠΠΣ, η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier του ποσοστού των ασθενών με CDP στους 6 μήνες κατά τον μήνα 108 ήταν 62,9% στην ομάδα συνεχούς χορήγησης σιπονιμόδης και 68,1% στην ομάδα των ασθενών που μετέβησαν από εικονικό φάρμακο σε σιπονιμόδη μετά από το βασικό τμήμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη σιπονιμόδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο χρόνος (T_{max}) έως την επίτευξη μεγίστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) μετά από χορήγηση από στόματος πολλαπλών δόσεων σιπονιμόδης είναι περίπου 4 ώρες (εύρος: 2 έως 12 ώρες). Η απορρόφηση της σιπονιμόδης είναι εκτενής ($\geq 70\%$, βάσει της ποσότητας της ραδιενέργειας που εκκρίνεται στα ούρα και της ποσότητας των μεταβολιτών στα κόπρανα με αναγωγή στο άπειρο). Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της σιπονιμόδης είναι περίπου 84%. Για τα 2 mg σιπονιμόδης που χορηγούνται μία φορά την ημέρα σε διάστημα 10 ημερών, η μέση C_{max} 30,4 ng/ml και μέση AUC_{tau} 558 h*ng/ml παρατηρήθηκαν την ημέρα 10. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από περίπου 6 ημέρες πολλαπλών χορηγήσεων σιπονιμόδης άπαξ ημερησίως.

Παρά την καθυστέρηση του T_{max} σε 8 ώρες μετά από εφάπαξ δόση, η πρόσληψη τροφής δεν είχε επίδραση στη συστηματική έκθεση στη σιπονιμόδη (C_{max} και AUC). Επομένως, η σιπονιμόδη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σιπονιμόδη κατανέμεται στους ιστούς του σώματος με μέτριο μέσο όγκο κατανομής 124 λίτρα. Το κλάσμα της σιπονιμόδης που ανιχνεύεται στο πλάσμα είναι 68% στους ανθρώπους. Η σιπονιμόδη διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η πρωτεϊνική δέσμευση της σιπονιμόδης είναι >99,9% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Βιομετασχηματισμός

Η σιπονιμόδη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως από το πολυμορφικό CYP2C9 (79,5% για τα άτομα με εκτενή μεταβολισμό CYP2C9*1*1) και η συνολική συμβολή του στην αποβολή της σιπονιμόδης εξαρτάται από το γονότυπο και την ενζυμική δραστηριότητά του. Η υπολειπόμενη αποβολή της σιπονιμόδης αποδίδεται σε διάφορα άλλα κυτοχρώματα, συμπεριλαμβανομένου του CYP3A4 (6,4%), τα οποία θεωρούνται δευτερεύοντα σε όλους τους γονότυπους CYP2C9.

Η φαρμακολογική δράση των κύριων μεταβολιτών M3 και M17 δεν αναμένεται να συμβάλλει στην κλινική δράση και την ασφάλεια της σιπονιμόδης στους ανθρώπους.

In vitro έρευνες απέδειξαν ότι η σιπονιμόδη και οι κύριοι συστηματικοί μεταβολίτες της M3 και M17 δεν δείχνουν καμία κλινικά σημαντική δυνατότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης στη θεραπευτική δοσολογία των 2 mg άπαξ ημερησίως για όλα τα CYP ένζυμα και μεταφορείς που μελετήθηκαν, και δεν χρήζουν κλινικής διερεύνησης.

Αποβολή

Σε ασθενείς με ΣΚΠ εκτιμήθηκε φαινόμενη συστηματική κάθαρση (CL/F) της τάξης του 3,11 l/h. Η φαινόμενη ημίσεια ζωή αποβολής της σιπονιμόδης είναι περίπου 30 ώρες.

Η σιπονιμόδη απομακρύνεται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως λόγω του μεταβολισμού και της επακόλουθης χολικής απέκκρισης/απέκκρισης δια των κοπράνων. Αμετάβλητη σιπονιμόδη δεν εντοπίστηκε στα ούρα.

Αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου (DDI, Drug-Drug Interaction)

Η επίδραση των μέτριων αναστολέων του CYP2C9 στην έκθεση στη σιπονιμόδη παρατηρήθηκε και προβλέφθηκε ότι είναι μεγαλύτερη έως και 2 φορές για την AUC και 1,6 φορές για την C_{max} σε όλους τους γονότυπους CYP2C9 στη δόση συντήρησης. Οι προβλέψεις DDI για τους ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 είχαν ως αποτέλεσμα περίπου τετραπλάσια αύξηση στην έκθεση σε σύγκριση με το CYP2C9*1*1. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP2C9 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση κλαριθρομυκίνης (ισχυρός αναστολέας CYP3A4) 500 mg ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και μία μονή δόση σιπονιμόδης 0,25 mg σε υγιείς εθελοντές με γονότυπο CYP2C9*1*3 οδήγησε σε μία αύξηση κατά 1,09 φορές στην AUC της σιπονιμόδης η οποία δεν ήταν κλινικά σημαντική.

Γραμμικότητα

Η συγκέντρωση της σιπονιμόδης αυξάνεται με εμφανώς ανάλογο της δόσης τρόπο μετά από πολλαπλές δόσεις σιπονιμόδης 0,3 mg έως 20 mg άπαξ ημερησίως.

Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν μετά από περίπου 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως και τα επίπεδα σταθερής κατάστασης είναι περίπου 2- έως 3-φορές μεγαλύτερα από ότι μετά την αρχική δόση. Χρησιμοποιείται σχήμα προς τα πάνω τιτλοποίησης για να επιτευχθεί η κλινικά θεραπευτική δόση των 2 mg σιπονιμόδης μετά από 6 ημέρες και απαιτούνται 4 επιπλέον ημέρες χορήγησης ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ή ειδικούς πληθυσμούς

CYP2C9 γονότυπος

Ο CYP2C9 γονότυπος επηρεάζει την CL/F της σιπονιμόδης. Δύο αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξαν ότι τα άτομα με CYP2C9*1*1 και *1*2 εμφανίζουν εκτενή μεταβολισμό, τα άτομα με *2*2 και *1*3 μέτριο μεταβολισμό και τα άτομα με *2*3 και *3*3 φτωχό μεταβολισμό. Συγκριτικά με τα άτομα με CYP2C9*1*1, τα άτομα με CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 και *3*3 γονοτύπους έχουν κατά 20%, 35-38%, 45-48% και 74% μικρότερες τιμές CL/F, αντίστοιχα. Επομένως, η έκθεση στη σιπονιμόδη είναι περίπου 25%, 61%, 91% και 284% υψηλότερη στα άτομα με CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 και *3*3 αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα με *1*1 (βλέπε Πίνακα 4) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Υπάρχουν άλλοι λιγότερο συχνόι πολυμορφισμοί για το CYP2C9. Η φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης δεν έχει αξιολογηθεί σε τέτοια άτομα. Ορισμένοι πολυμορφισμοί όπως οι *5, *6, *8 και *11 συσχετίζονται με μειωμένη ή με απώλεια της ενζυμικής δράσης. Εκτιμάται ότι τα αλληλόμορφα

CYP2C9 *5, *6, *8 και *11 εμφανίζουν συνδυασμένη συχνότητα περίπου 10% σε πληθυσμούς Αφρικανικής καταγωγής, 2% σε Λατίνους/Ισπανόφωνους και <0,4% σε Καυκάσιους και Ασιάτες.

Πίνακας 4 Επίδραση του CYP2C9 γονοτύπου στην CL/F της σιπονιμόδης και στη συστηματική έκθεση

CYP2C9 γονότυπος	Συχνότητα στους Καυκάσιους	Εκτιμώμενη CL/F (L/h)	% CYP2C9*1*1 CL/F	% αύξηση της έκθεσης έναντι του CYP2C9*1*1
Εκτενής μεταβολισμός				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Μέτριος μεταβολισμός				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Πτωχός μεταβολισμός				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Ηλικιωμένοι

Τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής πληθυσμού υποδηλώνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και μεγαλύτεροι). Στις κλινικές μελέτες δεν εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 61 ετών. Η σιπονιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένων ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών στον πληθυσμό κατέδειξαν ότι δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δοσολογίας με βάση το φύλο.

Φυλή/εθνικότητα

Οι φαρμακοκινητές παράμετροι εφάπαξ δόσης δεν ήταν διαφορετικές ανάμεσα στα υγιή άτομα Ιαπωνικής και Καυκάσιας καταγωγής, υποδηλώνοντας απουσία εθνοτικής ευαισθησίας στη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης της σιπονιμόδης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση ημίσεια ζωή της σιπονιμόδης και η C_{max} (ολική και μη δεσμευμένη) ήταν συγκρίσιμες ανάμεσα στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και τα υγιή άτομα. Η ολική και η μη δεσμευμένη AUC ήταν μόνο λίγο αυξημένες (κατά 23 έως 33%) συγκριτικά με τα υγιή άτομα. Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου ή της αιμοκάθαρσης στη φαρμακοκινητική της σιπονιμόδης. Λόγω της υψηλής δέσμευσης της σιπονιμόδης στις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99,9%), η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να αλλοιώσει την ολική και μη δεσμευμένη συγκέντρωση της σιπονιμόδης και δεν αναμένονται προσαρμογές της δόσης βάσει αυτών των εκτιμήσεων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σιπονιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της σιπονιμόδης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η AUC φαρμακοκινητικής της μη δεσμευμένης σιπονιμόδης είναι 15% και 50% υψηλότερη στα άτομα με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με τα υγιή άτομα για τη μελετηθείσα εφάπαξ δόση των 0,25 mg. Η μέση ημίσεια ζωή της σιπονιμόδης ήταν αμετάβλητη σε ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς, αρουραίους, και πιθήκους, η σιπονιμόδη επηρέασε σημαντικά το λεμφοειδές σύστημα (λεμφοπενία, λεμφοειδής ατροφία και μειωμένη αντισωματική ανταπόκριση), σε συνέπεια με την πρωτογενή της φαρμακολογική δράση στους υποδοχείς S1P1 (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι δοσοπεριοριστικές τοξικότητες σε είδη ζώων ήταν η νεφροτοξικότητα στα ποντίκια, η πρόσληψη σωματικού βάρους στους αρουραίους και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στο ΚΝΣ και το γαστρεντερικό στους πιθήκους. Τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας που εντοπίστηκαν με ιστοπαθολογοανατομική εξέταση στα τρωκτικά περιελάμβαναν τους πνεύμονες, το ήπαρ, τον θυρεοειδή, τους νεφρούς και τη μήτρα/κόλπο. Στους πιθήκους, παρατηρήθηκαν επιπλέον επιδράσεις στους μύες και το δέρμα. Οι τοξικότητες αυτές εμφανίστηκαν σε συστηματικά επίπεδα σιπονιμόδης 30 φορές υψηλότερα της βασισμένης στην AUC ανθρώπινη έκθεση στη δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα.

Η σιπονιμόδη δεν άσκησε δυναμικό φωτοτοξικότητας ή εξάρτησης, και δεν ήταν γονοτοξική *in vitro* και *in vivo*.

Καρκινογέννεση

Σε μελέτες καρκινογένεσης, επαγόμενο από τη σιπονιμόδη λέμφωμα, αιμαγγείωμα και αιμαγγειοσάρκωμα παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, ενώ θηλακιδώδες αδένωμα, και καρκίνωμα του θυρεοειδούς αδένου παρατηρήθηκαν σε αρσενικούς αρουραίους. Αυτά τα σχετικά με όγκους ευρήματα θεωρήθηκαν είτε ως εξειδικευμένα για τον ποντικό είτε οφειλόμενα σε μεταβολικές προσαρμογές του ήπατος στα ιδιαίτερα ευαίσθητα είδη αρουραίου και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι αμφίβολη.

Γονιμότητα και σε αναπαραγωγική ηλικία

Η σιπονιμόδη δεν ασκεί καμία επίδραση στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους έως τη μέγιστη δοκιμασθείσα δόση, που αντιπροσωπεύει περίπου 19-φορές το όριο ασφαλείας βάσει της ανθρώπινης συστηματικής έκθεσης (AUC) με ημερήσια δόση 2 mg.

Είναι γνωστό ότι ο υποδοχέας που επηρεάζεται από τη σιπονιμόδη (υποδοχέας της φωσφορικής σφιγγοσίνης-1) εμπλέκεται στο σχηματισμό των αγγείων κατά την εμβρυογένεση.

Σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης που διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια, η σιπονιμόδη προκάλεσε εμβρυοτοξικές επιδράσεις απουσία τοξικότητας στη μητέρα. Και στα δύο είδη, αυξήθηκε η προγεννητική θνησιμότητα. Ενώ στους αρουραίους παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός εμβρύων με εξωτερικές, σκελετικές και σπλαχνικές δυσπλασίες (π.χ. λυκόστομα και παραμορφωμένες κλείδες, καρδιομεγαλία και οίδημα), σε έμβρυα κουνελιού παρατηρήθηκαν κυρίως σκελετικές και σπλαχνικές αλλοιώσεις.

Στις μελέτες προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, υπήρξε αυξημένος αριθμός νεκρών (θνησιγενών ή που βρέθηκαν νεκρά πριν από τη μεταγεννητική ημέρα 4) και παραμορφωμένων νεογνών (αρσενικά νεογνά με ουρογεννητικές δυσπλασίες, ή/και μειωμένη πρωκτογεννητική απόσταση, νεογνά και των δύο φύλων με οίδημα, πρησμένο μαλακό κρανίο και κάμψη των οπίσθιων άκρων).

Τα επίπεδα έκθεσης (AUC) στα αντίστοιχα επίπεδα μη παρατήρησης ανεπιθύμητων επιδράσεων για την εμβρυϊκή (αρουραίοι και κουνέλια) και προ/μεταγεννητική ανάπτυξη (αρουραίοι) ήταν κάτω από την ανθρώπινη συστηματική έκθεση (AUC) στην ημερήσια δόση των 2 mg και συνεπώς δεν υπάρχει περιθώριο ασφαλείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Ξανθάνης κόμμι

Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Ξανθάνης κόμμι

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Τάλκης
Λεκιθίνη σόγιας
Ξανθάνης κόμμι

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες τιτλοποίησης 12 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu σε θήκη τύπου πορτοφολιού.

Συσκευασίες 84 ή 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu.

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες 14, 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε κυψέλες PA/alu/PVC/alu.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mayzent 0,25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1414/001

EU/1/19/1414/002

EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1414/007

EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1414/003

EU/1/19/1414/005

EU/1/19/1414/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Ιανουαρίου 2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11 Σεπτεμβρίου 2025

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.