

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Għatu kannela fl-orangjo opak u qafas abjad opak, stampat b'“MYLAN” fuq “FD 0.5” b'linka sewda kemm fuq l-għatu kif ukoll fuq il-qafas. Qies: tul ta' madwar 16 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Fingolimod Mylan huwa indikat bħala terapija waħda li timmodifika l-marda fi sklerozi multipla attiva hafna b'rikaduti u tnaqqis fil-qawwa għall-gruppi li ġejjin ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq:

- Pazjenti li għandhom marda mill-aktar attiva minkejja li qed jingħataw mill-inqas terapija waħda shiħa u xierqa li timmodifika l-marda (dwar eċċezzjonijiet u informazzjoni dwar il-perjodi ta' waqfien mill-kura ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

jew

- Pazjenti bi sklerozi multipla severa li tirkada u tbatti u li qed tiżviluppa malajr definiti b'żewġ episodji jew aktar ta' rkadar li jikkawżaw diżabilità f'sena u b'leżjoni waħda jew aktar li tidher aħjar b'Gadolinium fl-immagni bir-reżonanza manjetika (MRI, *magnetic resonance imaging*) tal-moħħ jew bi żjieda sinifikanti fil-kwantità ta' leżjonijiet T2 meta mqabbel ma' MRI reċenti ta' qabel.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib li għandu esperjenza fl-isklerozi multipla.

#### Pożoloġija

Fl-adulti, id-doża rrakkomandata ta' fingolimod hi ta' kapsula waħda ta' 0.5 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.

F'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin 'il fuq), id-doża rrakkomandata tiddependi fuq il-piż tal-persuna:

- Pazjenti pedjatriċi b'piż ta'  $\leq 40$  kg: kapsula waħda ta' 0.25 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.
- Pazjenti pedjatriċi b'piż ta'  $> 40$  kg: kapsula waħda ta' 0.5 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Pazjenti pedjatriċi li jibdeu b'kapsuli ta' 0.25 mg u eventwalment jilħqu piż stabbli li jaqbez 1-40 kg għandhom jaqilbu għall-kapsuli ta' 0.5 mg.

Meta dak li jkun jaqleb minn doża ta' 0.25 mg għal waħda ta' 0.5 mg kuljum, huwa rrakkomandat li

jsir l-istess monitoraġġ bħal meta tingħata l-ewwel doża fit-tnedija tat-trattament.

Fingolimod Mylan mhuwiex disponibbli bil-qawwa ta' 0.25 mg. Għal dan id-dożaġġ, għandhom jintużaw prodotti mediċinali oħra li fihom fingolimod, disponibbli fis-suq.

Hu rakkomandat l-istess monitoraġġ li sar dakinhar tal-ewwel doża mat-tnedija tat-trattament meta t-trattament jitwaqqaf għal:

- Ġurnata jew aktar matul l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament.
- Aktar minn 7t ijiem matul it-tielet u r-raba' ġimgħa ta' trattament.
- Aktar minn ġimagħtejn wara xahar ta' trattament.

Jekk it-trattament twaqqaf għal perjodu iqsar minn kif jidher hawn fuq, it-trattament għandu jitkompla bid-doża li jkun imiss kif ippjanat (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Fingolimod Mylan għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti minn 65 sena 'l fuq minhabba li m'hemmx *data* biżżejjed dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Fingolimod ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi waqt l-istudji piviali marbutin ma' sklerozi multipla. Skont studji kliniċi farmakoloġiċi, mhumiex meħtieġa aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn hafif għal gravi.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Fingolimod Mylan m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.3). Minkejja li mhumiex meħtieġa aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied, wiehed għandu joqgħod attent meta jibda jagħti din il-kura lil dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Teżisti *data* mill-aktar limitata fit-tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' fingolimod fit-tfal taħt l-10 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali hu biss għal użu orali.

Fingolimod Mylan jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

Il-kapsuli għandhom dejjem jinbelgħu sħaħ, mingħajr ma jinfethu.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sindromu tal-immunodeficijenza.
- Pazjenti li għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti immunokompromessi (fosthom dawk li bħalissa qed jirċievu terapiji immunosuppressivi jew dawk immunokompromessi minhabba terapija mġoddija).
- Infezzjonijiet attivi qawwi, infezzjonijiet kroniċi attivi (epatite, tuberkolozi).
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment qawwi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh).

- Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardijaku (MI), angina pectoris, puplesija/attakk iskemiku tranzitorju (TIA), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata (li teħtieġ trattament fl-isptar), jew insuffiċjenza tal-qalb fi klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA) (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'arritmija tal-qalb gravi li jeħtieġu trattament għal kontra l-arritmija bi prodotti mediċinali għal kontra l-arritimija ta' klassi Ia jew klassi III (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'imblokk atrioventrikulari (AV) b'Mobitz tip II tat-tieni grad jew imblokk AV tat-tielet grad, jew li għandhom is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jilbsux pacemaker (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'intervall tal-QTc fil-linja bażi ta'  $\geq 500$  msek (ara sezzjoni 4.4).
- Matul it-tqala u f'nisja li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Bradiarritmija

It-tnedija tal-kura twassal għal tnaqqis tranzitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' twassal ukoll għal dewmien fit-trażmissjoni atrioventrikulari, inkluż il-possibbiltà li jkun hemm rapporti iżolati ta' imblokk AV tranzitorju li jgħaddi waħdu għal kollox (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Wara l-ewwel doża, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb jibda fi żmien siegħa, u jilhaq il-quċcata tiegħu fi żmien 6 sigħat. Dan l-effett ta' wara d-doża jippersisti matul il-jiem ta' wara, minkejja normalment anqas mifruż, u normalment ibatti matul il-ġimgħat ta' wara. Jekk titkompla l-mediċina, ir-rata medja tat-taħbit tal-qalb terġa' lura lejha il-linja bażi fi żmien xahar. Madanakollu pazjenti individwali jafu ma jmorrux lura għar-rata tat-taħbit tal-qalb fil-linja bażi sal-aħħar tal-ewwel xahar. L-anormalitajiet fit-trażmissjoni kienu normalment tranzitorji u asintomatiċi. Normalment ma kenux jeħtieġu kura u għaddew matul l-ewwel 24 siegħa ta' kura. Jekk hemm bżonn, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb minhabba fingolimod jista' jitreġġa' lura permezz tad-dożijiet parentali b'atropine jew isoprenaline.

Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom elettrokardjogram (ECG) u titkejjel il-pressjoni tad-demem qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan u 6 sigħat wara. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorati għal perjodu ta' 6 sigħat għal sinjali u għal sintomi ta' bradikardija billi jitkejlu r-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demem kull siegħa. Huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ kontinwu bl-ECG (f'hin reali) matul dan il-perjodu ta' 6 sigħat.

L-istess prekawzjonijiet b'rabta mal-ewwel doża huma rrakkomandati meta l-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum.

Jekk wara d-doża jseħħu sintomi relatati ma' bradiarritmija, għandha tinbeda ġestjoni klinika xierqa u l-monitoraġġ għandu jitkompla sakemm is-sintomi kollha jkunu għebu. Jekk xi pazjent ikollu bżonn intervent farmakoloġiku matul il-monitoraġġ tal-ewwel doża, wieħed għandu jagħmel osservazzjoni matul il-lejl f'ċentru mediku u għandu jerġa' jitwettaq il-monitoraġġ tal-ewwel doża wara t-tieni doża ta' Fingolimod Mylan.

Jekk ir-rata tat-taħbit tal-qalb fis-6 siegħa hi l-aktar waħda baxxa minn mindu nġatit l-ewwel doża (li jissuġġerixxi li l-effett farmakodinamiku massimu fuq il-qalb jaf għadu mhux qed jidher), il-monitoraġġ għandu jkun estiż b'mill-inqas sagħtejn u sakemm ir-rata tat-taħbit tal-qalb terġa' toghla. Barra minn hekk, jekk wara 6 sigħat, ir-rata tat-taħbit tal-qalb fl-adulti hi  $< 45$  bpm,  $< 55$  bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew  $< 60$  bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena, jew l-ECG juri li kien hemm episodju ġdid ta' mblokk AV tat-tieni livell jew oġġla jew intervall tal-QTc  $\geq 500$  msek, għandu jkun hemm estensjoni tal-monitoraġġ (għall-inqas monitoraġġ għal matul il-lejl) u sakemm dawn iċ-ċirkostanzi ma jissolvewx. Jekk ikun hemm fi kwalunkwe moment ta' imblokk AV tat-tielet livell għandu wkoll iwassal għal estensjoni tal-monitoraġġ (għall-inqas monitoraġġ għal matul il-lejl).

L-effetti fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-konduzzjoni atrioventrikulari hekk kif terġa' tinbeda l-kura b'fingolimod jiddependu fuq kemm idum il-waqfien u ż-żmien minn mindu jkun inbeda t-trattament. Hu rakkomandat li jkun hemm l-istess monitoraġġ li kien hemm meta tingħata l-ewwel doża bħalma kien hemm mat-tnedija tat-trattament meta t-trattament ikun twaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kienu rrapportati każijiet rari hafna ta' inverżjoni tal-mewġa T f'pazjenti adulti ttrattati b'fingolimod. F'każ ta' inverżjoni tal-mewġa T, it-tabib li jippreskrivi l-medicina għandu jara li m'hemmx sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardjali assoċjata. Jekk hemm suspett ta' iskemija mijokardjali, hu rakkommandat li wieħed ifittex il-parir ta' kardjologu.

Minhabba r-riskju ta' disturbi ritmiċi serji jew bradikardija sinifikanti, Fingolimod Mylan m'għandux jintuża f'pazjenti b'imblokk sinoatrijali tal-qalb storja ta' bradikardija sintomatika, sinkope rikorrenti jew arrest kardijaku, jew f'pazjenti bi prolungament qawwi tal-QT (QTc > 470 msek [nisa adulti], QTc ta' > 460 msek [nisa pedjatriċi] jew > 450 msek [irġiel adulti u pedjatriċi]), pressjoni għolja mhux ikkontrollata jew b'apnea tal-irqad gravi, ftit jittolleraw bradikardija qawwija (ara wkoll sezzjoni 4.3). F'dawn il-pazjenti, it-trattament b'dan il-prodott mediċinali għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wieħed ikun talab parir minn kardjologu qabel ma jibda t-trattament sabiex ikun iddeterminat l-aħjar tip ta' monitoraġġ. Għall-inqas huwa rakkomandat estensjoni tal-monitoraġġ għal matul il-lejl qabel ma jinbeda t-trattament (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Fingolimod ma ġiex studjat f'pazjenti b'aritmija li jeħtieġu kura bi prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-Klassi Ia (eż. quinidine, disopyramide) jew tal-klassi III (eż. amiodarone, sotalol). Prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-klassi Ia u l-klassi III kienu assoċjati ma' każijiet ta' torsades de pointes f'pazjenti bi bradikardija (ara sezzjoni 4.3).

L-esperjenza b'fingolimod hi limitata f'pazjenti li fl-istess ħin jirċievu terapija b'imblukkaturi beta, b'imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma verapamil jew diltiazem), jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu t-taħbit tar-rata tal-qalb (eż. ivabradine, digoxin, aġenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine). Minhabba li t-tnedija tat-trattament b'fingolimod hu assoċjat ukoll ma' tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara wkoll sezzjoni 4.8, Bradiaritmija), l-użu flimkien ta' dawn is-sustanzi waqt it-tnedija tat-trattament jista' jintrabat ma' bradikardija qawwija u imblokk tal-qalb. Minhabba l-effett potenzjali addittiv fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, it-trattament b'Fingolimod Mylan m'għandux jinbeda f'pazjenti li qed jieħdu fl-istess ħin kura b'dawn is-sustanzi (ara wkoll sezzjoni 4.5). F'pazjenti bħal dawn, trattament b'fingolimod għandu jitqies biss jekk il-benefiċċji mbassra jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm. Jekk jitqies it-trattament, wieħed għandu jfittex parir minn kardjologu rigward il-bidla għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux ir-rata tat-taħbit tal-qalb qabel it-tnedija tat-trattament. Jekk it-trattament li jbaxxi r-rata tat-taħbit tal-qalb ma jistax jitwaqqaf, wieħed għandu jfittex parir mingħand kardjologu sabiex jiddetermina l-monitoraġġ tal-ewwel doża, għall-inqas huwa rakkomandat estensjoni tal-monitoraġġ matul il-lejl (ara wkoll sezzjoni 4.5).

### Intervall tal-QT

Fi studju profund dwar l-intervall tal-QT b'doži ta' 1.25 jew 2.5 mg fingolimod fi stat stabbli, meta kien għad hemm effett kronotropiku negattiv b'fingolimod, il-kura wasslet għal titwil tal-QtcI, bl-ogħla limitu tad-90% tas-CI ≤ 13.0 ms. M'hemmx relazzjoni bejn id-doża jew l-espożizzjoni u r-reazzjoni ta' fingolimod u t-titwil tal-QtcI. M'hemmx sinjal konsistenti ta' żieda fl-inċidenza tal-outliers tal-QtcI, la b'mod assolut u lanqas bħala bidla mil-linja bażi, assoċjata mal-kura.

Ir-relevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhijiex magħrufa. Fl-istudji tal-isklerozi multipla, effetti klinikament relevanti dwar it-titwil tal-intervall-QTc ma ġewx osservati iżda pazjenti f'riskju ta' titwil tal-QT ma kinux imdaħħla fl-istudji kliniċi.

Ikun l-aħjar kieku l-prodotti mediċinali li jistgħu jtawwlu l-QTc jiġu evitati minn pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju relevanti, pereżempju ipokalemija jew prolungament tal-QT kongenitali.

## Effetti immunosoppressivi

Fingolimod għandu effett immunosoppressiv li jwassal biex il-pazjenti jkunu f'riskju ta' infezzjoni, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jwasslu għall-mewt u jżidu r-riskju li tiżviluppa limfoma jew malinnijiet oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-ġilda. It-tobba għandhom jiċċekkjaw kif jixraq lill-pazjenti, b'mod speċjali lil dawk li għandhom kundizzjonijiet varji fl-istess hin jew fatturi magħrufa, fosthom terapija immunosoppressiva mgħoddija. Jekk hemm suspett ta' riskju, it-tabib għandu jqis li jwaqqaf għal kollox it-trattament skont il-każ partikulari (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Infezzjonijiet" u "Neoplażmi tal-ġilda" u sezzjoni 4.8 "Limfomi").

## Infezzjonijiet

Effett farmakodinamiku ewlieni ta' fingolimod huwa t-naqqis fl-ammont ta' limfoċiti periferali għal 20-30% mill-valuri fil-linja bażi minhabba d-doża. Dan iseħħ minhabba s-sekwestrazzjoni reversibbli tal-limfoċiti f'tessuti limfatiċi (ara sezzjoni 5.1).

Qabel ma tinbeda l-kura b'Fingolimod Mylan, għandu jkun hemm disponibbli għadd tad-demem sħiħ reċenti (CBC - *complete blood count*) (jiġifieri fi żmien 6 xhur jew wara li titwaqqaf tat-terapija mogħtija qabel). Valutazzjonijiet tas-CBC huma rrakkomandati wkoll perjodikament matul il-kura, fit-3et xahar u wara dan għall-inqas darba kull sena, u f'każijiet ta' sinjali ta' infezzjoni. Għadd assolut tal-limfoċiti  $< 0.2 \times 10^9/l$ , jekk jiġi kkonfermat, għandu jwassal għal interruzzjoni fil-kura sakemm ikun hemm fejqan, minhabba li fi studji kliniċi, kura fingolimod giet interrotta f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti ta'  $< 0.2 \times 10^9/l$ .

Il-kura b'Fingolimod Mylan għandha tinbeda aktar tard f'pazjenti b'infezzjoni attiva qawwija sakemm din titfieg.

L-effetti tas-sistema immuni ta' Fingolimod Mylan jistgħu jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant wiehed għandu juża strateġiji dijanjostiċi u terapewtiċi effettivi f'pazjenti b'sintomi ta' infezzjoni waqt li qed jingħataw it-terapija. Meta ssir evalwazzjoni ta' pazjent b'suspett ta' infezzjoni li tista' tkun gravi, wiehed għandu jqis li jirreferih għand tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' infezzjonijiet. Matul il-kura, il-pazjenti għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sintomi ta' infezzjoni.

Wiehed għandu jikkunsidra li ma jibqax jagħti Fingolimod Mylan jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja filwaqt li jqis il-benefiċċji u r-riskji qabel ma terġa' tinbeda t-terapija mill-ġdid.

Jistgħu jgħaddu sa xahrejn mit-twaqqif tat-terapija sakemm jitnehħa l-fingolimod mis-sistema u għaldaqstant wiehed għandu jibqa' viġilanti għal xi infezzjoni li tista' tinqala' matul dan il-perjodu. Wiehed għandu javża lill-pazjenti sabiex jirrapportaw sintomi ta' infezzjoni sa xahrejn wara li jkun twaqqaf it-trattament.

## Infezzjoni virali bil-herpes

Każijiet serji, ta' periklu għall-ħajja, u xi drabi fatali ta' enċefalite, meningite jew meningoenċefalite kkawżati mill-viruses herpes simplex u varicella zoster seħħew b'fingolimod fi kwalunkwe hin matul il-kura. Jekk iseħħu enċefalite, meningite jew meningoenċefalite, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa għall-infezzjoni rispettiva.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-immunità tagħhom għall-varicella (ġidri r-riħ) qabel kura b'Fingolimod Mylan. Huwa rrakkomandat li pazjenti mingħajr passat ta' ġidri r-riħ ikkonfermat minn professjonist fil-kura tas-saħħa jew dokumentazzjoni ta' kors sħiħ ta' tilqim b'vaċċin għall-ġidri r-riħ għandhom jagħmlu testijiet għall-antikorpi għall-virus tal-varicella zoster (VZV - *varicella zoster virus*) qabel ma tinbeda terapija b'fingolimod. Qabel ma tinbeda kura b'dan il-prodott mediċinali, huwa rrakkomandat kors sħiħ ta' tilqim b'vaċċin għall-varicella għall-pazjenti negattivi għall-antikorpi (ara sezzjoni 4.8). Il-bidu ta' kura b'fingolimod għandu jiġi pospost għal xahar biex jithalla żmien biex jintlaħaq l-effett sħiħ tat-tilqima.

### Meningite kriptokokkali

Kienu rrapportati każijiet ta' meningite kriptokokkali (infezzjoni fungali), kultant fatali, wara li l-prodott tqiegħed fis-suq wara madwar 2-3 snin ta' trattament, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta ma' kemm itul it-trattament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'sintomi u sinjali konsistenti mal-meningite kriptokokkali (eż. uġiġh ta' ras flimkien ma' tibdiliet mentali fosthom konfużjoni, allucinazzjonijiet u/jew tibdiliet fil-personalità) għandhom jagħmlu evalwazzjoni tad-dijanjożi minnufih. Jekk jinstab li hemm meningite kriptokokkali, fingolimod għandu jitwaqqaf u jingħata trattament xieraq. Għandha ssir konsulta multidixxiplinarja (i.e. speċjalist ta' mard infettiv) kemm-il darba jkun meħtieġ li jerga' jibda jingħata fingolimod b'garanzija.

### Lewkoencefaloptija multifokali progressiva (PML)

Kienet irrappurtata PML waqt it-trattament b'fingolimod minn mindu nħarġet l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Din hi infezzjoni opportunistika kkawżata mill-mikrobu virali John Cunningham (JCV), li jista' jkun fatali jew iwassal għal diżabbiltà gravi. Każijiet ta' PML seħħew wara madwar 2-3 snin ta' trattament monoterapewtiku mingħajr ma kien hemm espożizzjoni minn qabel għal natalizumab. Minkejja li r-riskju stmat jidher li jiżdied b'espożizzjoni kontinwa mal-medda taż-żmien, mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta ma' kemm idum it-trattament. Każijiet oħrajn ta' PML seħħew f'pazjenti li kienu ttrattati minn qabel b'natalizumab, li hu magħruf li għandu rabta ma' PML. Il-PML tista' sseħħ biss fil-preżenza ta' infezzjoni bil-JCV. Jekk qed isiru testijiet dwar il-JCV, wieħed għandu jikkunsidra li għadu ma sarx studju dwar l-influenza ta' limfopenija fuq il-preċiżjoni tal-antikorp għal kontra l-JCV fost pazjenti ttrattati b'fingolimod. Wieħed għandu wkoll jishaq li test negattiv tal-antikorp għal kontra l-JCV ma jxekklix il-possibbiltà ta' infezzjoni sussegwenti mill-JCV. Qabel it-tnedija tat-trattament b'fingolimod, għandu jkun dispobbli MRI fil-linja bażi (normalment fi żmien 3 xhur) bhala referenza. Ir-riżultati tal-MRI jafu jidhru qabel is-sinjali u s-sintomi kliniċi. Matul l-MRI ta' rutina (skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali u lokali), it-tobba għandhom joqogħdu attenti għal feriti li jissuġġerixxu PML. L-MRI għandu jitqies bhala parti minn viġilanza akbar f'pazjenti kkunsidrati f'riskju akbar ta' PML. Kienu rrapportati każijiet ta' PML asintomatika msejsa fuq ir-riżultati tal-MRI u DNA pożittiv għall-JCV fil-fluwidu ċelebrospinali f'pazjenti ttrattati b'fingolimod. Jekk hemm suspett ta' PML, l-MRI għandu jitwettaq minnufih għal raġunijiet dijanjożiċi u t-trattament għandu jitwaqqaf sakemm tkun eskluża l-PML.

### Infezzjoni bil-virus tal-papilloma uman (HPV)

Kienu rrapportati infezzjoni bil-HPV, fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, meta ngħata trattament b'fingolimod wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Minħabba l-proprjetajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, wieħed għandu jqis li jingħata tilqim kontra l-HPV qabel it-tnedija tat-trattament filwaqt li jitqiesu r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mat-tilqim. Hu rakkomandat ukoll li jsir screening għall-kanċer, inkluż test Pap, skont dak li titlob il-kura.

### Edima makulari

Edima makulari b'sintomi viżivi jew mingħajrhom kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti kkurati b'0.5 mg fingolimod, u li dehret l-aktar matul l-ewwel 3-4 xhur tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Għaldaqstant huwa rakkomandat li ssir evalwazzjoni oftalmoloġika 3-4 xhur wara li tinbeda l-kura. Jekk fi kwalunkwe żmien il-pazjenti jirrapportaw disturbi fil-viżta waqt it-terapija, għandha ssir evalwazzjoni tal-fundus, inkluż tal-makula.

Pazjenti bi storja ta' uveitis u pazjenti b'dijabete mellitus jinsabu f'riskju akbar ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.8). Fingolimod għadu ma ġiex studjat f'pazjenti bi sklerożi multipla li għandhom dijabete mellitus konkomitanti. Huwa rakkomandat li pazjenti bi sklerożi multipla b'dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis għandha ssirilhom evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma tinbeda t-terapija u għandhom jibqgħu jsirilhom evalwazzjonijiet waqt li qed jingħataw it-terapija.

Ma saritx evalwazzjoni dwar it-tkomplija tal-kura f'pazjenti b'edima makulari. Huwa rakkomandat li Fingolimod Mylan jitwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa edima makulari. Deċiżjoni dwar jekk it-terapija għandhiex tinbeda mill-ġdid wara li tfieq l-edima makulari għandha tittiehed billi jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm għall-pazjent individwali.

## Hsara fil-fwied

Żieda fl-enzimi tal-fwied, b'mod partikolari alanine aminotransaminase (ALT) iżda ukoll gamma glutamyltransferase (GGT) u aspartate transaminase (AST) kienet irrappurtata f'pazjenti bi sklerożi multipla kkurati b'fingolimod. Ġew irrappurtati wkoll xi każijiet ta' hsara akuta fil-fwied li kienet teħtieġ trapjant tal-fwied u hsara klinikament sinifikanti fil-fwied. Is-sinjali ta' hsara fil-fwied, inklużi livelli notevolment għolja ta' enzimi tal-fwied fis-serum u livelli għolja ta' bilirubina totali, seħħew sa minn għaxart ijiem wara l-ewwel doża u ġew irrappurtati wkoll wara użu fit-tul. Fi provi kliniċi, ALT żdied bi 3 darbiet jew aktar l-oġhla limitu tan-normal (ULN) fi 8.0% tal-pazjenti adulti kkurati b'0.5 mg fingolimod mqabbel ma' 1.9% tal-pazjenti kkurati bi placebo. Seħħew żidiet ta' 5 darbiet il-ULN f'1.8% tal-pazjenti mogħtija fingolimod u f'0.9% f'pazjenti mogħtija placebo. Fi provi kliniċi, it-trattament ma baqax jingħata jekk iż-żieda kienet ta' aktar minn 5 darbiet il-ULN. Kien hemm żidiet rikorrenti fit-transaminasi tal-fwied mal-ġhoti mill-ġdid tal-mediċina f'xi pazjenti, u dan isahħaħ ir-relazzjoni li hemm ma' fingolimod. Fi studji kliniċi, iż-żidiet fit-transaminasi seħħew fi kwalunkwe żmien matul it-trattament minkejja li fil-biċċa l-kbira tagħhom seħħew matul l-ewwel 12-il xahar. Il-livelli tat-transaminasi tas-serum reġġhu lura għan-normal bejn wiehed u iehor fi żmien xahrejn mit-twaqqif tal-kura.

Fingolimod ma ġiex studjat f'pazjenti li diġà jkollhom leżjoni gravi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh) u m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Minħabba l-proprjetajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, it-tnedija tal-kura għandha tibda aktar tard f'pazjenti b'epatite virali attiva sakemm din tfieq.

Il-livelli riċenti (i.e. fi żmien l-aħħar 6 xhur) tat-transaminasi u l-bilirubina għandhom ikunu disponibbli qabel it-tnedija tal-kura. Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, it-transaminases tal-fwied u l-bilirubina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 ta' waqt it-terapija u perjodikament minn hemm 'il quddiem sa xahrejn wara t-twaqqif ta' fingolimod. Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, jekk it-transaminases tal-fwied ikunu oġhla minn 3 iżda inqas minn 5 darbiet il-ULN mingħajr żieda fil-bilirubina fis-serum, għandu jinbeda monitoraġġ aktar frekwenti inkluż kejl tal-bilirubina fis-serum u tal-alkaline phosphatase (ALP) biex jiġi ddeterminat jekk seħħewx aktar żidiet u sabiex jiġi identifikat jekk hemmx preżenti etjoloġija alternattiva ta' disfunzjoni tal-fwied. Jekk it-transaminases tal-fwied huma mill-inqas 5 darbiet il-ULN jew mill-inqas 3 darbiet il-ULN assoċjat ma' kwalunkwe żieda fil-bilirubina fis-serum, it-trattament għandu jitwaqqaf. Il-monitoraġġ tal-fwied għandu jtkompla. Jekk il-livelli fis-serum jerġġhu lura għan-normal (inkluż jekk tiġi skoperta kawża alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied), fingolimod jista' jerga' jinbeda abbażi ta' valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied, bħalma huma dardir bla spjegazzjoni, rimettar, uġiġħ addominali, għeja, anoressija, jew suffeġra u/jew awrina skura, għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied u l-bilirubina ċċekkjati minnufih u l-kura għandha titwaqqaf jekk ikun hemm konferma ta' hsara sinifikanti fil-kliwi.

Il-kura m'għandhiex terġa' tinbeda sakemm ma tistax tiġi stabbilita etjoloġija alternattiva plawżibbli għas-sinjali u s-sintomi ta' hsara fil-fwied.

Avolja m'hemmx dejta li tistabbilixxi li pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied jinsabu f'aktar riskju li jkollhom testijiet li jindikaw żieda fil-funzjoni tal-fwied waqt li qed jieħdu fingolimod, wiehed għandu joqgħod attent f'pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied qawwi.

## Effetti fuq il-pessjoni tad-demem

Pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata bil-mediċina kienu esklużi milli jieħdu sehem waqt provi kliniċi magħmulin qabel mal-mediċina daħlet fis-suq u huwa ssuġġerit li tingħata kura speċjali jekk pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata jingħataw kura b'Fingolimod Mylan.

Waqt provi kliniċi b'pazjenti bi sklerożi multipla (SM), il-pazjenti kkurati b'0.5 mg fingolimod kellhom żieda medja ta' madwar 3 mmHg fil-pessjoni sistolika, u ta' madwar 1 mmHg fil-pessjoni



dijastolika, l-ewwel waħda dehret madwar xahar wara t-tnedija tal-kura u li baqgħet tidher anke meta tkomplet il-kura. Fl-istudju kkontrollat bi placebo u li dam sentejn, kienet irrappurtata pressjoni għolja bħala episodju mhux mixtieq f'6.5% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod u fi 3.3% tal-pazjenti mogħtija placebo. Għaldaqstant, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata regolament.

### Effetti respiratorji

Kien osservat tnaqqis żgħir dipendenti fuq id-doża fil-valuri tal-volum espiratorju sfurzat (FEV<sub>1</sub>) u fil-kapaċità ta' tixrid tal-carbon monoxide (DLCO) bil-kura b'fingolimod li beda f' xahar 1 u li mbagħad baqa' stabbli. Għandu jintuża b'għaqaq f'pazjenti b'mard respiratorju gravi, b'fibrozi pulmonarja u b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (ara sezzjoni 4.8).

### Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

Kien rrapportati każijiet rari ta' PRES bid-doża ta' 0.5 mg fi provi kliniċi u fl-ambjent ta' wara tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi rrapportati kienu jinkludu bidu f'daqqa ta' uġiġħ ta' ras qawwi, dardir, rimettar, stat mentali alterat, disturbi fil-vista u aċċessjonijiet. Is-sintomi ta' PRES ġeneralment huma riversibbli iżda jistgħu jevolvu f'puplesija iskemika jew emorraġija ċerebrali. Ittardjar fid-dijanjozi u l-kura jistgħu jwasslu għal konsegwenzi newroloġiċi permanenti. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, Fingolimod Mylan għandu jitwaqqaf.

### Kura minn qabel b'terapiji immunosuppressivi jew immunomodulatorji

Ma sarux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' fingolimod meta l-pazjenti jgħaddu minn trattamenti b'teriflunomide, dimethyl fumarate jew alemtuzumab għal fingolimod. Meta l-pazjenti jgħaddu minn terapija oħra li timmodifika l-marda għal fingolimod, il-half life u l-mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra għandhom jitqiesu sabiex ikun evitat xi effett immuni miżjud u biex fl-istess hin jitnaqqas ir-riskju li jkun hemm attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Huwa rrakkomandat li jsir CBC qabel ma jinbeda Fingolimod Mylan biex ikun assigurat li l-effetti immuni mit-terapija ta' qabel (i.e. ċitopenija) jkunu ġew solvuti.

Ġeneralment Fingolimod Mylan jista' jinbeda minnufih wara li jitwaqqaf interferon jew glatiramer acetate.

Fil-każ ta' dimethyl fumarate, il-perjodu ta' waqfien mill-kura għandu jkun biżżejjed biex is-CBC jirkupra qabel ma t-treatment jinbeda.

Minhabba l-half-life twila ta' natalizumab, l-eliminazzjoni normalment tieħu sa xahrejn-3 xhur wara li jitwaqqaf. Teriflunomide jitneħħa wkoll bil-mod mill-plażma. Mingħajr l-użu ta' proċedura li tħaffef l-eliminazzjoni, it-tneħħija ta' teriflunomide mill-plażma tista' tieħu minn bosta xhur sa sentejn. L-użu ta' proċedura li tħaffef l-eliminazzjoni kif imfissra fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' teriflunomide hu rrakkomandat jew inkella l-perjodu ta' waqfien mill-kura m'għandux ikun inqas minn 3.5 xhur. Wieħed irid joqgħod attent dwar l-effetti immuni konkomitanti li jista' jkun hemm meta l-pazjenti jgħaddu minn natalizumab jew teriflunomide għal fingolimod.

Alemtuzumab għandu effetti immunosuppressivi profondi u li jdumu. Minhabba li d-dewmien attwali ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf, mhuwiex irrakkomandat li jinbeda t-treatment b'fingolimod wara alemtuzumab sakemm il-benefiċċji ta' dan it-treatment ma jegħlbux b'mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Għandha tittiehed deċiżjoni biex tintuża kura fit-tul fl-istess waqt b'kortikosteroidi wara konsiderazzjoni b'attenzjoni.

### L-għoti flimkien ma' indutturi potenti ta' CYP450

L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' indutturi potenti ta' CYP450 għandha tintuża b'kawtela. L-ghoti flimkien ma' St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

### Tumuri malinni

#### Tumuri malinni tal-ġilda

Kienu rrapportati karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC) u neoplażmi oħrajn fil-ġilda, inkluż melanoma malinna, karċinoma taċ-ċellula skwamuża, is-sarkoma ta' Kaposi u l-karċinoma taċ-ċellula Merkel, f'pazjenti mogħtija fingolimod (ara sezzjoni 4.8). Wiehed għandu joqgħod attent għal feriti fuq il-ġilda u hu rakkomandat li ssir evalwazzjoni medika tal-ġilda mat-tnedija, u mbagħad kull 6 sa 12-il xahar filwaqt li jitqies il-ġudizzju kliniku. Il-pazjent għandu jkun riferut għand dermatologu f'każ li jkun hemm suspett li qed jidhru xi feriti.

Minhabba li hemm riskju potenzjali ta' tkabbir malinn fil-ġilda, pazjenti ttrattati b'fingolimod għandhom jitwisew kontra espożizzjoni għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija fl-istess hin b'radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA.

#### Limfomi

Kien hemm każijiet ta' limfoma waqt studji kliniċi u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Il-każijiet irrappurtati kienu eteroġeni fin-natura, primarjament limfoma mhux ta' Hodgkin, fosthom limfomi taċ-ċellula B u taċ-ċellula T. Kienu osservati każijiet ta' limfoma tal-ġilda taċ-ċellula T (mikozi fungoidi). Kien osservat ukoll każ fatali ta' limfoma taċ-ċellula B pożittiva għall-virus Epstein-Barr (EBV). Jekk hemm suspett ta' limfoma, il-kura għandha titwaqqaf.

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Minhabba r-riskju għall-fetu, fingolimod huwa kontraindikat waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Qabel it-tnedija tat-ttrattament, nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju għall-fetu, għandu jkollhom test negattiv tat-tqala u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-ttrattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf it-ttrattament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6 u t-tagħrif misjub fil-materjal edukattiv).

### Feriti tumefattivi

Kienu rrapportati każijiet rari ta' feriti tumefattivi b'rabta ma' rikaduta tal-SM wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. F'każ ta' rikaduti gravi, għandu jsir MRI sabiex ikunu esklużi leżjonijiet tumefattivi. It-tabib għandu jikkunsidra li jwaqqaf il-kura għal kollox skont il-każ individwali filwaqt li jitqiesu l-benefiċċji u r-riskji individwali.

### Treġġiġħ lura tal-attività tal-marda (rikaduta) wara li jitwaqqaf fingolimod

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien osservat, għalkemm rari, tharrix gravi tal-marda f'uħud mill-pazjenti li waqfu jieħdu fingolimod. Dan deher generalment fi żmien 12-il ġimgħa wara li twaqqaf it-ttrattament, imma kien ukoll irrappurtat sa 24 ġimgħa wara li twaqqaf fingolimod. Għaldaqstant wiehed irid joqgħod attent meta jitwaqqaf it-ttrattament. Jekk jitqies meħtieġ li jitwaqqaf fingolimod, wiehed għandu jqis il-possibbiltà li jerga' jkun hemm attività għolja u b'mod eċċezzjonali tal-marda u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sinjali u sintomi rilevanti u jinbeda ttrattament xieraq skont il-htieġa (ara "Twaqqif tat-terapija" hawn taħt).

### Twaqqif tat-terapija

Jekk tittieħed id-deċiżjoni li titwaqqaf il-kura b'Fingolimod Mylan huwa meħtieġ intervall ta' 6 ġimgħat mingħajr kura, fuq bażi tal-half-life, biex jitneħħa miċ-ċirkulazzjoni (ara sezzjoni 5.2). L-għadd tal-limfoċiti normalment jerga' lura għan-normal b'mod progressiv fi żmien xahar jew xahrejn

f' bosta pazjenti wara li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 5.1) minkejja li xi pazjenti jafu jieħdu wisq aktar żmien sabiex jirkupraw b' mod sħiħ. Jekk jinbdew terapija oħrajn matul dan iż-żmien dan iwassal biex ikun hemm espożizzjoni konkomitanti għal fingolimod. L-użu ta' immunosuppressanti eżattament wara li jitwaqqaf Fingolimod Mylan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għaldaqstant wieħed għandu joqgħod attent.

Wieħed għandu joqgħod attent ukoll meta titwaqqaf it-terapija minħabba r-riskju ta' rikaduta (ara "Treggigħ lura tal-attività tal-marda (rikaduta) wara li jitwaqqaf fingolimod" hawn fuq). Jekk tinħass il-ħtieġa li jitwaqqaf Fingolimod Mylan għal kollox, il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati matul dan iż-żmien għal sinjali rilevanti li jindikaw li setgħu reġgħu rkadew.

### Interferenza mal-ittejtjar seroloġiku

Minħabba li fingolimod inaqqas l-ammont ta' limfoċiti fid-demmm permezz ta' distribuzzjoni mill-ġdid f' organi limfatiċi sekondarji, l-ammont ta' limfoċiti periferali fid-demmm ma jistax jintuża sabiex issir evalwazzjoni tal-istat tas-sottogrupp tal-limfoċiti f' pazjenti kkurati b' Fingolimod Mylan. Testijiet fil-laboratorju li jinvolvu l-użu ta' ċelloli mononukleari ċirkulanti jeħtieġu volumi akbar ta' demmm minħabba t-tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti ċirkulanti.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' sigurtà f' pazjenti pedjatriċi jixbah 'il dak fl-adulti u għaldaqstant it-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti jgħoddu wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

B' mod partikulari, għandu jitqies dan li ġej meta jingħata Fingolimod Mylan lil pazjenti pedjatriċi:

- Wieħed għandu joqgħod attent meta qed tingħata l-ewwel doża (ara "Bradiaritmija" hawn fuq). L-istess prekawzjonijiet b' rabta mal-ewwel doża huma rrakkomandati meta l-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum.
- Waqt il-prova D2311 ikkontrollata fost pazjenti pedjatriċi, kienu rrappurtati każijiet ta' aċċessjonijiet, ansjetà, burdata dipressa u dipressjoni b' inċidenza oġhla fost pazjenti ttrattati b' fingolimod imqabbel ma' pazjenti ttrattati b' interferon beta-1a. Wieħed għandu joqgħod attent minn dan is-sottogrupp tal-popolazzjoni (ara "Popolazzjoni pedjatrika" f' sezzjoni 4.8).
- Kienu nnutati židiet ħfief u iżolati fil-bilirubina fost pazjenti pedjatriċi b' fingolimod.
- Huwa rrakkomandat li pazjenti pedjatriċi jieħdu t-tilqimiet kollha skont il-linji gwida kurrenti b' rabta mat-tilqim qabel ma jibdew it-terapija b' Fingolimod Mylan (ara "Infezzjonijiet" hawn fuq).
- Teżisti *data* mill-aktar limitata disponibbli fit-tfal ta' bejn 10 snin u 12-il sena, li jiżnu anqas minn 40 kg jew li jinsabu fi stadju Tanner < 2 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Wieħed għandu joqgħod attent f' dawn is-sottogrupperi minħabba l-għarfien disponibbli mill-iktar limitat mill-istudju kliniku.
- *Data* dwar is-sigurtà fuq medda twila ta' żmien fost il-popolazzjoni pedjatrika ma teżistix.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Terapiji b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosuppressivi

Terapiji b'antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosuppressivi m'għandhomx jingħataw flimkien minħabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazjenti jinqalbu minn terapija b'effetti immuni li jaħdmu fit-tul bħal natalizumab, teriflunomide jew mitoxantrone (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla il-kura fl-istess waqt ta' rikaduti b' kors qasir ta' kortikosteroidi ma kienx assoċjat ma' žieda fir-rata ta' infezzjoni.

### Tilqim

Matul u sa l-ewwel xahrejn wara li tinbeda l-kura b' Fingolimod Mylan, it-tilqim jaf ikun anqas

effettiv. L-użu ta' tilqimiet hajjin attenwati jista' johloq riskju ta' infezzjonijiet u għaldaqstant għandu jkun evitat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Sustanzi li jwasslu għal bradikardija

Sar studju dwar l-ghoti ta' fingolimod flimkien ma' atenolol u diltiazem. Meta ntuża ma' atenolol fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera f'saħħithom, it-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb żdiedet bi 15% aktar hekk kif inbdiet l-kura b'fingolimod, effett li ma jseħx b'diltiazem. It-trattament b'Fingolimod Mylan m'għandux jibda f'pazjenti li qed jirċievu mblukkaturi beta, jew sustanzi oħrajn li jistgħu jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb, bħalma huma antiarritmiċi ta' klassi Ia u III, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (bħalma huma verapamil jew diltiazem), ivabradine, digoxin, aġenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine minhabba l-potenzjal ta' effetti addittivi fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk jitqies it-trattament b'dan il-prodott mediċinali f'dawn il-pazjenti, wiehed għandu jfittex parir minn kardjologu rigward il-bidla għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux ir-rata tat-taħbit tal-qalb jew għal monitoraġġ xieraq dwar it-tnedija tat-trattament, huwa rrakkomandat għall-inqas monitoraġġ matul il-lejl, jekk il-mediċini li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb ma jistgħux jitwaqqfu.

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' sustanzi oħrajn fuq fingolimod

Fingolimod jiġi mmetabolizzat primarjament b'CYP4F2. Enzimi oħrajn bħal CYP3A4 jista' wkoll ikollhom sehem fil-metaboliżmu tiegħu, b'mod speċjali f'każ ta' induzzjoni qawwija ta' CYP3A4. Inibituri potenti ta' proteini trasportaturi mhumiex mistennija jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta' fingolimod. L-ghoti flimkien ma' ketokonazol wassal għal zieda ta' 1.7 drabi fl-espożizzjoni (AUC) għal fingolimod u fingolimod fosfat bl-inibizzjoni ta' CYP4F2. Wiehed għandu joqgħod attent minn sustanzi li jistgħu jinibixxu CYP3A4 (inibituri proteasi, antifungali azole, xi makrolidi bħalma huma clarithromycin jew telithromycin).

L-ghoti flimkien ta' carbamazepine 600 mg darbtejn kuljum fi stat wieqaf u ta' doża waħda ta' fingolimod 2 mg naqqas l-AUC ta' fingolimod u tal-metabolit tiegħu b'madwar 40%. Indutturi oħrajn qawwija tal-enzim CYP3A4, ngħidu aħna rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz u St. John's Wort, jistgħu jnaqqsu l-AUC ta' fingolimod u l-metabolit tiegħu għall-inqas sa dan il-livell. Minhabba li dan jista' jfixxkel l-effikaċja, wiehed għandu joqgħod attent meta jagħtihom flimkien. L-użu flimkien ma' St. John's Wort madanakollu mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

### Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' fingolimod ma' sustanzi oħrajn

Mhuwiex probabbli li fingolimod jirreagixxi ma' sustanzi li jitneħħew normalment bl-enzimi CYP450 jew bis-sottostrati tal-proteini trasportaturi ewlenin.

L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' ċiklosporina ma qanqal l-ebda tibdil fl-espożizzjoni ta' ċiklosporina jew ta' fingolimod. Għaldaqstant, fingolimod mhuwiex mistenni li jbidel il-farmakokinetiċi tal-prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4.

L-ghoti flimkien ta' fingolimod ma' kontraċettivi mill-ħalq (ethinylestradiol u levonorgestrel) ma qanqlu l-ebda bidla fl-espożizzjoni għall-kontraċettivi orali. Ma sar l-ebda studju dwar l-interazzjoni ma' kontraċettivi orali li fihom progestagens oħrajn, madanakollu mhuwiex mistenni li fingolimod jaffettwa l-espożizzjoni tagħhom.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Fingolimod huwa kontraindikant għal nisa li jistgħu joħorġu tqal u mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.3). Għaldaqstant, qabel ma tinbeda l-kura f'nisa li jista' jkollhom it-tfal, irid ikun disponibbli test tat-tqala b'riżultat negattiv u għandhom jingħataw pariri dwar riskji serji għall-fetu. Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tingħata l-kura u sa xahrejn wara li jitwaqqaf fingolimod, minhabba li jieħu madwar xahrejn biex jitneħħa mill-gisem wara

li titwaqqaf il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Huma inkluzi wkoll miżuri speċifiċi fil-materjal edukattiv. Dawn il-miżuri għandhom jitwettqu qabel ma fingolimod jingħata lil pazjenti nisa u waqt it-tqala.

Meta titwaqqaf it-terapija b'fingolimod biex dak li jkun iħejji għal tqala wiehed għandu jqis il-possibbiltà li l-attività tal-marda terġa' tfegġ (ara sezzjoni 4.4).

### Tqala

Mill-esperjenza umana, data miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq tissuġġerixxi li l-użu ta' fingolimod jintrabat ma' zieda doppja fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali maġġuri meta jingħata waqt it-tqala mqabbel mar-rata osservata fil-popolazzjoni ġenerali (2-3%; EUROCAT).

Il-malformazzjonijiet maġġuri li ġejjin kienu rrappurtati bl-aktar mod frekwenti:

- Mard tal-qalb kongenitali bħalma huma difetti atrijali u settali ventrikulari, tetralogija ta' Fallot
- Anormalitajiet renali
- Anormalitajiet muskuluskelettriċi

M'hemm ebda evidenza ta' gabra ta' difetti speċifiċi fit-twelid b'fingolimod.

Studji fuq l-animali wrew tossiċità tas-sistema riproduttiva inkluz telfien tal-fetu u difetti fl-organi tal-fetu, truncus arteriosus persistenti notevoli u difett settali ventrikulari (ara sezzjoni 5.3). Barra minn hekk, ir-riċettur affettwat b'fingolimod (riċettur tal-isfingosina 1-fosfat) huwa magħruf li għandu sehem fil-formazzjoni vaskulari matul l-embrijoġenesi.

Konsegwentament, fingolimod huwa kontraindikata għal waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Għandu jitwaqqaf xahrejn qabel ma tippjana xi tqala (ara sezzjoni 4.4). Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, fingolimod għandu jitwaqqaf. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena fuq il-fetu bit-trattament u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografici.

### Treddiġh

Fingolimod jgħaddi mal-ħalib tal-animali kkurati huma u jreddgħu (ara sezzjoni 5.3). Minħabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa serji fit-trabi mreddgħa, nisa li qed jingħataw Fingolimod Mylan m'għandhomx iredgħu.

### Fertilità

Tagħrif minn studji qabel l-użu kliniku ma jissuġġerix li fingolimod jista' jkun assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' tnaqqis fil-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Fingolimod m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madanakollu, jista' kultant ikun hemm sturdament jew hedla meta tinbeda l-kura. Mat-tnedija ta' Fingolimod Mylan, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu osservati għal perjodu ta' 6 sigħat (ara sezzjoni 4.4, Bradiaritmija).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa l-aktar frekwenti (incidenza  $\geq 10\%$ ) bid-doża ta' 0.5 mg kienu uġiġh ta' ras (24.5%), zieda fl-enzimi tal-fwied (15.2%), dijarea (12.6%), soġħla (12.3%), influwenza (11.4%),

sinusite (10.9%) u uġiġh fid-dar (10.0%).

### Lista tal-effetti mhux mixtieqa forma ta' tabella

Ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa rrapportati fi provi kliniċi u li seħħu wara t-tqegħid fis-suk u ġew irrappurtati jew b' mod spontanju jew fil-letteratura huma murija hawn taħt. Il-frekwenzi kienu ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet mhux mixtieqa huma pprezentati bl-aktar serji jiġu l-ewwel.

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	Influwenza
	Sinożite
Komuni	Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes
	Bronkite
	<i>Tinea versicolor</i>
Mhux komuni	Pnewmonja
Mhux magħruf	Lewkoencefaloptija multifokali progressiva (PML)**
	Infezzjonijiet kriptokokkali**
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)</b>	
Komuni	Karċinoma taċ-ċellula bażali
Mhux komuni	Melanoma malinna****
Rari	Limfoma***
	Karċinoma taċ-ċellula skwamoża****
Rari ħafna	Sarkomi ta' Kaposi****
Mhux magħruf	Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel***
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni	Limfopenija
	Lewkopenija
Mhux komuni	Tromboċitopenija
Mhux magħruf	Anemija emolitika awtoimmuni*** Edima periferali***
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Mhux magħruf	Reazzjonijiet minħabba sensittività eċċessiva, inkluż raxx, ħakk u anġjoedima wara li jinbeda t-ttrattament***
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	
Komuni	Dipressjoni
Mhux komuni	Burdata dipressa
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras
Komuni	Sturdament
	Emigranja
Mhux komuni	Aċċessjoni
Rari	Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES)*
Mhux magħruf	Tharrix gravi tal-marda wara li jitwaqqaf fingolimod***
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>	
Komuni	Viżta mċajpra
Mhux komuni	Edima makulari
<b>Disturbi fil-qalb</b>	

Komuni	Bradikardija
	Imblokk atrijuventikulari
Rari ħafna	Inverżjoni tal-mewġa T***
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni	Pressjoni għolja
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Komuni ħafna	Soghla
Komuni	Dispnea
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna	Dijarea
Mhux komuni	Dardir***
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux magħruf	Insuffiċjenza akuta tal-fwied***
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni	Ekzema
	Alopeċja
	Ħakk
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni ħafna	Ugigh fid-dahar
Komuni	Mijaġġa
	Artralġja
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni	Astenja
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	Żieda fl-enzimi tal-fwied (żieda fl-alanine transaminase, Gamma glutamyltransferase, aspartate transaminase)
Komuni	Tnaqqis fil-piż***
	Żieda fit-trigliceridi tad-demem
Mhux komuni	Tnaqqis fl-għadd tan-nutrofils
* ** *** ****	Il-kategorija ta' frekwenza kienet ibbażata fuq esponiment stmat ta' madwar 10,000 pazjent għal fingolimod fil-provi kliniċi kollha. PML u infezzjonijiet kriptokokkali (inkluż każijiet ta' meningite kriptokokkali) kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4). Reazzjonijiet avversi minn rapporti spontanji u letteratura. Il-kategorija tal-frekwenza u l-evalwazzjoni tar-riskju ssejsu fuq espożizzjoni stmata ta' aktar minn 24,000 pazjent mogħtija 0.5 mg fingolimod waqt il-provi kollha kliniċi.

### Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħzula

#### *Infezzjonijiet*

Waqt studji kliniċi relatati mal-isklerożi multipla r-rata totali ta' infezzjonijiet (65.1%) b'doża ta' 0.5 mg kienet l-istess bħal dik tal-plaċebo. Madanakollu, kienu aktar komuni infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tal-apparat tan-nifs, primarjament bronkite u f'ammont inqas infezzjoni kkawżata minn herpes u pnemonja fost il-pazjenti kkurati b'fingolimod.

Kienu rrapportati xi każijiet ta' tixrid tal-infezzjoni tal-herpes, inkluż każijiet fatali, anke b'doża ta' 0.5 mg.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' infezzjonijiet b'patogeni opportunistiċi, fosthom virali (eż. il-virus tal-variċella zoster [VZV], JCV li jwassal għal PML, il-virus tal-herpes simplex [HSV]), fungali (eż. kriptokokki inkluż meningite kriptokokkali) jew batteriċi (eż.

mycobacterium atipiku), li wħud minnhom wasslu għall-mewt (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati infezzjoni bl-HPV, fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, meta ngħata trattament b'fingolimod wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Minħabba l-proprjetajiet immunosuppressivi ta' fingolimod, wieħed għandu jqis li jingħata tilqim kontra l-HPV qabel it-tnedija tat-trattament filwaqt li jitqiesu r-rakkomandazzjonijiet b'rabta mat-tilqim. Hu rakkomandat ukoll li jsir screening għall-kanċer, inkluż test Pap, skont dak li titlob il-kura.

#### *Edima makulari*

Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla l-edima makulari dehret f'0.5% tal-pazjenti kkurati bid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg u f'1.1% tal-pazjenti kkurati b'doża ogħla ta' 1.25 mg. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet seħħew fi żmien 3-4 xhur mit-tnedija tat-terapija. Xi pazjenti kellhom vista mċajpra jew tnaqqis fl-akutezza tal-vista, imma oħrajn kienu asintomatiċi u saritilhom dijanjozi waqt viżta oftalmoloġika ta' rutina. L-edima makulari tjebet b'mod ġenerali jew għaddiet waħedha wara li twaqqaf il-kura. Ma saritx evalwazzjoni tar-riskju li din terġa' tigri wara li terġa' tinbeda l-kura.

L-inċidenza ta' edima makulari tiżdied f'pazjenti bi sklerozi multipla bi storja ta' uveitis (17% bi storja ta' uveitis kontra 0.6% mingħajr storja ta' uveitis). Fingolimod għadu ma ġiex studjat f'pazjenti bi sklerozi multipla li għandhom dijabete mellitus, marda li hi marbuta ma' żieda fir-riskju ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.4). Fi studji kliniċi dwar trapjanti tal-kliewi li matulhom kienu inklużi pazjenti b'dijabete mellitus, it-terapija bi 2.5 mg u b'5 mg fingolimod wasslet sabiex tirdoppja l-inċidenza tal-edima makulari.

#### *Bradiarritmija*

It-tnedija tal-kura twassal għal tnaqqis tranżitorju fir-rata tat-taħbit tal-qalb u tista' twassal ukoll għal dewmien fit-trażmissjoni atriyoventrikulari. Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla, il-quċċata tat-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb dehret fi żmien 6 sigħat wara li nbdiet il-kura, b'tnaqqis fir-rata medja tat-taħbit tal-qalb ta' 12-13-il taħbita fil-minuta b'0.5 mg fingolimod. Rari dehret rata tat-taħbit tal-qalb taħt l-40 taħbita fil-minuta fl-adulti, u taħt il-50 taħbita fil-minuta f'pazjenti pedjatriċi, f'pazjenti li ngħataw 0.5 mg fingolimod. Ir-rata medja tat-taħbit tal-qalb reġgħet lura lejn il-linja bazi fi żmien xahar ta' kura kronika. Il-bradikardija kienet ġeneralment asintomatika imma xi pazjenti kellhom sintomi bejn ħfief u moderati, fosthom pressjoni baxxa, sturdament, għejja u/jew palpitazzjonijiet, li għaddew fi żmien 24 siegħa wara li nbdiet il-kura (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla deher imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (intervall PR imtawwal fuq l-ECG) u dan wara li nbdiet il-kura f'pazjenti adulti u pedjatriċi. Waqt provi kliniċi fost l-adulti ġara li f'4.7% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod, fi 2.8% tal-pazjenti fuq intramuskulari interferon beta-1a u f'1.6% tal-pazjenti fuq placebo. Deher imblokk atriyoventrikulari tat-tieni grad f'anqas minn 0.2% tal-pazjenti adulti mogħtija 0.5 mg fingolimod. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm rapporti iżolati ta' imblokk AV tranżitorju li għadda waħdu għal kollox u li deheru matul is-sitt sigħat ta' monitoraġġ wara l-ewwel doża ta' fingolimod. Il-pazjenti rkupraw b'mod spontanju. Il-konduzzjonijiet anormali osservati kemm waqt provi kliniċi u anke wara li l-prodott tqiegħed fis-suq kienu normalment tranżitorji, asintomatiċi u li ssovwew matul l-ewwel 24 siegħa wara li nbdiet il-kura. Minkejja li ħafna mill-pazjenti ma kellhomx bżonn ta' intervent mediku, pazjent minnhom mogħti 0.5 mg fingolimod ngħata isoprenalina minħabba imblokk atriyoventrikulari Mobitz I asintomatiku tat-tieni grad.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien hemm dewmien fl-okkorrenza ta' każijiet iżolati, inkluż asistolja tranżitorja u mewt bla spjegazzjoni, li seħħew fi żmien 24 siegħa mit-teħid tal-ewwel doża. Il-kawża ta' dawn il-każijiet mhijiex ċara minħabba l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali u/jew mard ieħor li kien jeżisti diġà. Ir-relazzjoni ta' dawn l-episodji ma' fingolimod mhijiex ċerta.

#### *Pressjoni tad-demem*

Fi studji kliniċi dwar sklerozi multipla l-għoti ta' 0.5 mg fingolimod kien assoċjat ma' żieda medja ta' madwar 3 mmHg tal-pressjoni sistolilka u ta' madwar 1 mmHg tal-pressjoni dijastolika, u li dehret bejn wieħed u ieħor madwar xahar wara li nbdiet il-kura. Din iż-żieda kienet persistenti waqt li tkomplet il-kura. Kienet irrappurtata pressjoni għolja f'6.5% tal-pazjenti mogħtija 0.5 mg fingolimod



u fi 3.3% tal-pazjenti mogħtija placebo. F'sitwazzjoni ta' wara t-tqegħid tal-prodott mediċinali fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' pressjoni għolja fi żmien l-ewwel xahar mit-tnedija tat-trattament u fl-ewwel ġurnata tat-trattament li jistgħu jeħtieġu trattament b'aġenti għal kontra l-pressjoni għolja jew it-twaqqif ta' fingolimod (ara wkoll sezzjoni 4.4, Effetti fuq il-pressjoni tad-demm).

#### *Funzjoni tal-fwied*

F'pazjenti adulti u pedjatriċi bi sklerożi multipla kkurati b'fingolimod kienet irrappurtata żieda fl-enzimi tal-fwied. Fi studji kliniċi 8.0% u 1.8% tal-pazjenti adulti kkurati b'0.5 mg fingolimod kellhom żieda asintomatika fil-livelli ta' ALT fis-serum ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (l-ogħla limitu tan-normal) u ta'  $\geq 5 \times \text{ULN}$ , rispettivament. F'ċerti pazjenti reġa' kien hemm żidiet fit-transaminasi tal-fwied wara li reġgħet ingħatat il-mediċina, u dan isahħaħ ir-relazzjoni li hemm mal-prodott mediċinali. Fi studji kliniċi, iż-żidiet fit-transaminasi seħhew fi kwalunkwe żmien matul it-trattament minkejja li fil-biċċa l-kbira tagħhom seħhew matul l-ewwel 12-il xahar. Il-livelli ta' ALT reġgħu lura għan-normal f'madwar xahrejn wara li twaqqaf il-kura. F'numru żgħir ta' pazjenti (N=10 fuq 1.25 mg, N=2 fuq 0.5 mg) li kellhom żidiet fl-ALT ta'  $\geq 5 \times \text{ULN}$  u li ssuktaw bit-terapija ta' fingolimod, il-livelli ta' ALT reġgħu lura għan-normal f'madwar 5 xhur (ara wkoll sezzjoni 4.4, Il-funzjoni tal-fwied).

#### *Disturbi fis-sistema nervuża*

Waqt studji kliniċi, seħhew episodji rari li jinvolvu s-sistema nervuża f'pazjenti kkurati b'dożi ogħla ta' fingolimod (1.25 jew 5.0 mg) fosthom puplesiji iskemiċi u emorroġiċi u disturbi newroloġiċi atipici, bħal każijiet jixbhu l-enċefalomijelite akuta mifruxa (ADEM).

Kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjonijiet, fosthom qagħda epilettika, bl-użu ta' fingolimod waqt studji kliniċi wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

#### *Disturbi vaskulari*

Każijiet rari ta' mard okklussiv arterjali periferali seħhew f'pazjenti kkurati b'dożi ogħla ta' fingolimod (1.25 mg).

#### *Is-sistema respiratorja*

Kien osservat tnaqqis żgħir dipendenti fuq id-doża fil-valuri tal-volum espiratorju sfurzat ( $\text{FEV}_1$ ) u fil-kapaċità ta' tixrid tal-carbon monoxide (DLCO) bil-kura b'fingolimod li beda f'xahar 1 u li mbagħad baqa' stabbli. Fl-24 xahar, it-tnaqqis mill-valuri tal-linja bażi fil-perċentwali ta'  $\text{FEV}_1$  mbassra kien ta' 2.7% b'0.5 mg fingolimod u ta' 1.2% bi placebo, differenza li ssolviet wara li twaqqfet il-kura. Fil-każ tad-DLCO t-tnaqqis fl-24 xahar kien ta' 3.3% b'0.5 mg fingolimod u ta' 2.7% bi placebo (ara wkoll sezzjoni 4.4, Effetti respiratorji).

#### *Limfomi*

Kien hemm każijiet ta' limfoma ta' varjetajiet differenti, kemm fi studji kliniċi u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, inkluż każ fatali ta' limfoma taċ-ċellula B pożittiva għall-vajrus Epstein-Barr (EBV). L-inċidenza ta' każijiet ta' limfoma mhux ta' Hodgkin (ċellula B u ċellula T) kien ogħla fil-provi kliniċi milli mistenni fil-popolazzjoni ġenerali. Uħud mill-każijiet ta' limfoma taċ-ċellula T kienu wkoll irrappurtati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, fosthom każijiet ta' limfoma tal-ġilda taċ-ċellula T (mikożi fungoidi) (ara wkoll sezzjoni 4.4, Tumuri malinni).

#### *Sindrome emofagoċitika (HPS)*

Kienu rrapportati każijiet rari ħafna ta' HPS b'riżultat fatali fost pazjenti ttrattati b'fingolimod fil-kuntest ta' infezzjoni. HPS hi kundizzjoni rari li kienet deskritta b'rabta ma' infezzjonijiet, immunosuppressjoni u varjetà ta' mardiet awtoimmuni.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Waqt il-prova D2311 ikkontrollata fost pazjenti pedjatriċi (ara s-sezzjoni 5.1), il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin sa taħt it-18-il sena) mogħtija 0.25 mg jew 0.5 mg fingolimod kuljum kien kollox ma' kollox jixbah lil dak li deher f'pazjenti adulti. Kien osservat, madanakollu, aktar disturbi newroloġiċi u psikjatriċi fl-istudju. Wieħed għandu joqgħod attent f'dan is-sottogrupp minħabba għarfien mill-aktar limitat disponibbli mill-istudju kliniku.

Waqf l-istudju pedjatriku, kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjonijiet f' 5.6% tal-pazjenti ttrattati b' fingolimod u f' 0.9% tal-pazjenti ttrattati b' interferon beta-1a.

Huwa magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħhu bi frekwenza akbar fil-popolazzjoni bi sklerożi multipla. Kienu rrapportati wkoll dipressjoni u ansjetà fost pazjenti pedjatriċi ttrattati b' fingolimod.

Kienu nnutati židiet ħfief u iżolati fil-bilirubina fost pazjenti pedjatriċi b' fingolimod.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Doži singoli sa 80 darba aktar mid-doża rakkomandata (0.5 mg) kienu ttollerati tajjeb f' voluntiera adulti b' saħħithom. Meta mogħtija 40 mg, 5 mis-6 pazjenti rrapportaw xi ftit tagħfis jew skumdità f' sidirhom li kien klinikament konsistenti ma' reazzjoni ħafifa fil-passaġġ respiratorju.

Fingolimod jista' jwassal għal bradikardija hekk kif jitnieda t-trattament. It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb normalment jibda fi żmien siegħa mill-ewwel doża u jilhaq il-massimu fi żmien 6 sigħat. L-effett kronotropiku negattiv ta' fingolimod jaqbez is-6 sigħat u jonqos bil-mod il-mod fil-ġranet ta' wara matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4 għad-dettalji). Kien hemm rapporti ta' konduzzjoni atriyoventrikulari bil-mod, b' rapporti iżolati ta' imblokk komplut tal-AV tranzitorju, li jgħaddi waħdu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Jekk id-doża eċċessiva tikkonstitwixxi l-ewwel espożizzjoni għal Fingolimod Mylan, hu importanti li jsir monitoraġġ tal-pazjenti b' ECG kontinwu (f' ħin reali) u kull siegħa jitkejlu r-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm, mill-inqas matul l-ewwel 6 sigħat (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, jekk wara 6 sigħat ir-rata tat-taħbit tal-qalb hi < 45 bpm f' adulti, < 55 bpm f' pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew < 60 bpm f' pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena, jew jekk l-ECG fis-6 siegħa wara li nġhatat l-ewwel doża juri imblokk tal-AV tat-tieni livell jew oġhla, jew jekk juri intervall tal-QTc  $\geq$  500 msec, għandha ssir estensjoni tal-monitoraġġ għall-inqas għal matul il-lejl sakemm ma jissolvewx iċ-ċirkostanzi. Id-dehra fi kwalunkwe ħin ta' imblokk tal-AV tat-tielet grad għandha twassal ukoll għal estensjoni tal-monitoraġġ inkluż tal-monitoraġġ għal matul il-lejl.

La l-bdil tal-likwidu tad-dijalizi u lanqas il-bdil tal-plażma ma jwasslu għat-tneħħija ta' fingolimod mill-ġisem.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, immunosuppressanti selettivi,  
Kodiċi ATC: L04AA27

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fingolimod huwa modulatur tar-riċettur tal-isfingosina 1-fosfat. Jiġi mmetabolizzat permezz tal-kinasi tal-isfingosina fil-metabolit attiv tal-fingolimod fosfat. Il-fingolimod fosfat jeħel f' konċentrazzjonijiet nanomolari baxxi mar-riċettur 1 tal-isfingosina 1-fosfat (S1P) misjub fuq il-limfoċiti u malajr jaqsam

il-barriera tad-demmm-moħħ biex jehel mar-riċettur 1 ta' S1P misjub fuq iċ-ċelloli newrali fis-sistema nervuża ċentrali (CNS - *central nervous system*). Billi jaġixxi bhala antagonist funzjonali tar-riċetturi ta' S1P fuq il-limfoċiti, il-fingolimod fosfat jimblokka l-kapaċità tal-limfoċiti li joħorġu mill-gheqiedi limfatiċi, u jikkawża ridistribuzzjoni, aktar milli tbatil, tal-limfoċiti. Studji fuq l-annimali wrew li din ir-ridistribuzzjoni tnaqqas l-infiltrazzjoni ta' limfoċiti patoġeniċi, inkluż ċelluli Th17 pro-infjammatorji, fis-CNS, fejn inkella jikkawżaw infjammazzjoni fin-nerv u jaġhmlu hsara lit-tessuti nervużi. Studji fl-annimali u esperimenti *in vitro* jindikaw li fingolimod jista' jaħdem ukoll billi jithallat mar-riċetturi ta' S1P fuq iċ-ċelloli newrali.

### Effetti farmakodinamiċi

Fi żmien 4-6 sigħat wara li tingħata l-ewwel doża ta' 0.5 mg fingolimod, l-ammont ta' limfoċiti jonqos għal madwar 75% tal-linja bażi tad-demmm periferali. Bl-għoti tad-doża kuljum, l-ammont ta' limfoċiti jkompli jinżel fuq medda ta' ġimagħtejn, u jilhaq l-ammont minimu ta' madwar 500 ċellula/mikrolitru jew ta' madwar 30% tal-linja bażi. Tmintax fil-mija tal-pazjenti laħqu ammont minimu ta' taħt il-200 ċellula/mikrolitru għallinqas f'okkażjoni waħda. Ammonti baxxi ta' limfoċiti jinżammu permezz ta' doża kronika kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-limfoċiti T u B jgħaddu regolarment mill-organi limfatiċi u dawn huma iċ-ċelloli l-aktar affettwati b'fingolimod. Madwar 15-20% tal-limfoċiti T għandhom memorja b'fenotip effetturi, ċelloli li huma importanti fil-harsien tas-sistema immuni periferali. Minhabba li dan is-sottogrupp ta' limfoċiti normalment ma jgħaddix fl-organi limfatiċi mhuwiex affettwat b'fingolimod. Iż-żidiet fl-ammont tal-limfoċiti periferali jidheru fi ftit ġranet wara li titwaqqaf il-kura u normalment l-ammonti normali jintlaħqu fi żmien xahar jew xahrejn. Doża kronika b'fingolimod twassal għal zieda hafifa fl-ammont ta' newtrofili għal madwar 80% tal-linja bażi. Il-monoċiti mhumiex affettwati b'fingolimod.

Fingolimod jikkawża riduzzjoni tranżitorja tar-rata tat-taħbit tal-qalb u tnaqqis fil-konduzzjoni atriyoventrikulari malli tinbeda l-kura (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Il-quċcata tat-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb tidher fi żmien 6 sigħat wara d-doża, b'70% tal-effett kronotropiku negattiv jintlaħaq fl-ewwel ġurnata. Jekk titkompla l-medicina, ir-rata tat-taħbit tal-qalb terġa' lura għal-linja bażi fi żmien xahar. It-tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb imqanqal b'fingolimod jista' jitreġġa' lura b'dozi parenterali ta' atropine jew isoprenaline. Intwera li meta salmeterol jittiehed man-nifs ikollu effett kronotropiku pożittiv hafif. Bit-tnedija tal-kura b'fingolimod hemm zieda fil-kontraċezzjonijiet atrijali prematuri, imma m'hemmx zieda fir-rata tal-fibrillazzjoni/taħbit atrijali jew fl-arritmija jew ekto-pija ventrikulari. Il-kura b'fingolimod mhijiex assoċjata ma' tnaqqis fl-ammont ta' demm ippumpjat mill-qalb. Il-kura ma taffettwax ir-reazzjonijiet awtonomiċi tal-qalb, inkluż il-varjazzjoni djurnali tar-rata tat-taħbit tal-qalb u r-reazzjoni għall-eżerċizzju.

S1P4 jista' jikkontribwixxi parzjalment fl-effett imma ma kienx ir-riċettur ewlieni responsabbli għad-deplezzjoni tal-limfoide. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni tal-bradikardija u l-vażokonstrizzjoni kienu wkoll studjati *in vitro* fl-aorta u l-arterja koronarja ta' fniek tal-indi u fniek iżolati. Kien konkluż li l-bradikardija tista' sseħħ primarjament bl-attivazzjoni tal-kanal tal-potassju rettifikanti 'l ġewwa jew ta' kanal tal-K<sup>+</sup> rettifikanti 'l ġewwa attivat bil-proteina G (IKACH/GIRK) u li l-vażokonstrizzjoni jidher li sseħħ permezz ta' kinasi Rho u mekkaniżmu dipendenti mill-kalċju.

Il-kura b'fingolimod b'dozi singoli jew multipli ta' 0.5 u 1.25 mg għal ġimagħtejn mhijiex assoċjata ma' zieda li tidher fir-reżistenza tal-passaġġ respiratorju kif imkejje b'FEV<sub>1</sub> u fir-rata tal-fluss espiratorju sfurzat (FEF) ta' 25-75. Madanakollu, dozi singoli ta' fingolimod ≥ 5 mg (10 darbiet aktar mid-doża rrakkomandata) huma assoċjati ma' zieda fir-reżistenza tal-passaġġ respiratorju dipendenti mid-doża. Il-kura b'dozi multipli ta' 0.5, 1.25, jew 5 mg mhijiex assoċjata ma' diffikultà fl-ossiġenazzjoni jew ma' desaturazzjoni tal-ossiġnu minhabba eżerċizzju jew zieda fir-reazzjoni tal-passaġġ respiratorju għal metakolina. Pazjenti kkurati b'fingolimod għandhom reazzjoni normali tal-bronkodilataturi meta jiġbdu man-nifs il-beta-agonisti.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' fingolimod dehret f'żewġ studji li evalwaw l-għoti ta' doża darba kuljum ta' 0.5 mg u 1.25 mg lil pazjenti adulti bi sklerożi multipla b'rikaduti jew rikorrenti (RRMS). Iż-żewġ studji kienu

jinkludu pazjenti adulti li kellhom  $\geq 2$  rikaduti fis-sentejn ta' qabel jew  $\geq 1$  rikaduta matul is-sena ta' qabel. L-Iskala Mwessgħa tal-Istat ta' Diżabbiltà (EDSS) kienet bejn 0 u 5.5. It-tielet studju li mmira l-istess popolazzjoni ta' pazjenti adulti tlesta wara r-registrazzjoni ta' fingolimod.

L-Istudju D2301 (FREEDOMS) kien studju randomizzat ta' sentejn f'Fazi III, double-blind, ikkontrollat bi placebo u li sar fost 1,272 pazjent (n=425 b'0.5 mg, 429 b'1.25 mg, 418 bi placebo). Il-valuri medjani tal-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 37 sena, id-dewmien tal-marda 6.7 snin u l-puntegġ tal-EDSS 2.0. Ir-riżultati aħħarin qed jidhru f'Tabella 1. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn id-doża ta' 0.5 mg u dik ta' 1.25 mg fejn jidhol kull endpoint.

**Tabella 1 Studju D2301 (FREEDOMS): riżultati ewlenin**

	<b>Fingolimod 0.5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Endpoints kliniċi</b>		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (endpoint primarju)	0.18**	0.4
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġgħux irkadew fi żmien	70%**	46%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabbiltà†	17%	24%
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.70 (0.52, 0.96)*	
<b>Endpoints tal-MRI</b>		
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet T2 godda jew li m'ihomx li kibru fuq medda ta' 24 xahar	0.0 (2.5)**	5.0 (9.8)
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet imsahħa b'GD fl-24 xahar	0.0 (0.2)**	0.0 (1.1)
Il-bidla % medjana (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 24 xahar	-0.7 (-0.8)**	-1.0 (-1.3)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala żieda ta' punt 1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur wara.		
** p < 0.001, * p < 0.05 mqabbla mal-placebo		
L-analiżi tal-endpoints kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.		

Pazjenti li temmew l-istudju ewlieni FREEDOMS li dam għaddej 24 xahar setgħu jidhlu fi studju ta' estensjoni dose-blinded (D2301E1) u jingħataw fingolimod. B'kollox, 920 pazjent daħlu (n=331 komplew fuq 0.5 mg, 289 komplew fuq 1.25 mg, 155 għaddej minn placebo għal 0.5 mg u 145 għaddej minn placebo għal 1.25 mg). Wara 12-il xahar (xahar 36), 856 pazjent (93%) kienu għadhom fl-istudju. Bejn l-24 u s-36 xahar, ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (APR) għall-pazjenti fuq 0.5 mg fingolimod fl-istudju ewlieni li baqgħu fuq 0.5 mg kienet ta' 0.17 (0.21 fl-istudju ewlieni). L-APR għal pazjenti li għaddej minn placebo għal 0.5 mg fingolimod kienet ta' 0.22 (0.42 fl-istudju ewlieni).

Ir-riżultati mqabbla dehru fi studju mtenni dwar fingolimod fFazi III randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo u li dam għaddej sentejn fost 1,083 pazjent (n=358 fuq 0.5 mg, 370 fuq 1.25 mg, 355 fuq placebo) b'RRMMS (D2309; FREEDOMS 2). In-numri medjani għall-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 41 sena, tul ta' żmien tal-marda 8.9 snin, riżultat EDSS 2.5.

**Tabella 2 Studju D2309 (FREEDOMS 2): riżultati ewlenin**

	<b>Fingolimod 0.5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Endpoints kliniċi</b>		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (endpoint primarju)	0.21**	0.4
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġgħux irkadew fi żmien 24 xahar	71.5%**	52.7%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad- Diżabbiltà†	25%	29%
Proporzjon tal-periklu (95% CI)	0.83 (0.61, 1.12)	
<b>Endpoints tal-MRI</b>		
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li m'ilhomx li kibru fuq medda ta' 24 xahar	0.0 (2.3)**	4.0 (8.9)
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet imsaħħa b'GD fl-	0.0 (0.4)**	0.0 (1.2)
Il-bidla % medjana (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 24 xahar	-0.71 (-0.86)**	-1.02 (-1.28)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala żieda ta' punt 1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur wara. ** p < 0.001 mqabbla mal-placebo L-analiżi tal-endpoints kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.		

L-istudju D2302 (TRANSFORMS) kien studju randomizzat ta' sena f'Fażi III, double-blind, double-dummy, ikkontrollat b'mod attiv (interferon beta-1a) fost 1,280 pazjent (n=429 b'0.5 mg, 420 b'1.25 mg, 431 b'interferon beta-1a, 30 µg permezz ta' injezzjoni intramuskulari kull ġimgħa). Il-valuri medjani tal-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 36 sena, id-dewmien tal-marda 5.9 snin u l-punteġġ tal-EDSS 2.0. Ir-riżultati aħħarin qed jidhru f'Tabella 3. Ma kienx hemm differenzi sinifikanti bejn id-doża ta' 0.5 mg u dik ta' 1.25 mg fir-rigward tal-punti ta' tmiem tal-istudju.

**Tabella 3 Studju D2302 (TRANSFORMS): riżultati ewlenin**

	<b>Fingolimod 0.5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a, 30 µg</b>
<b>Endpoints kliniċi</b>		
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (endpoint primarju)	0.16**	0.33
Perċentwali ta' pazjenti li ma reġgħux irkadew fi żmien 12 xahar	83%**	71%
Proporzjon bi 3 xhur ta' Progressjoni Kkonfermata tad-Diżabbiltà† Proporzjon tal-periklu (95% CI)	6% 0.71 (0.42, 1.21)	8%
<b>Endpoints tal-MRI</b>		
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li m'ihomx li kibru fuq medda ta' 12 xahar	0.0 (1.7)*	1.0 (2.6)
In-numru medjan (il-medja) ta' leżjonijiet imsaħħa b'GD fit-12-il xahar	0.0 (0.2)**	0.0 (0.5)
Il-bidla % medjana (il-medja) fil-volum tal-moħħ fuq medda ta' 12 xahar	-0.2 (-0.3)**	-0.4 (-0.5)
† Il-progressjoni tad-diżabbiltà ddefinita bħala zieda ta' punt 1 fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur * p < 0.01, ** p < 0.001, imqabbel ma' interferon beta-1a L-analiżi tal-endpoints kliniċi kollha kienet maħsuba sabiex tingħata l-kura. L-analiżi tal-MRI użat sett ta' dejta evalwattiva.		

Pazjenti li temmew l-istudju ewlieni TRANSFORMS li dam għaddej 12-il xahar setgħu jidhlu fi studju ta' estensjoni dose-blinded (D2302E1) u jingħataw fingolimod. B'kollox, 1,030 pazjent daħlu, madanakollu, tlieta minn dawn il-pazjenti ma ngħatawx trattament (n=356 komplew fuq 0.5 mg, 330 komplew fuq 1.25 mg, 167 għaddew minn interferon beta-1a għal 0.5 mg u 174 minn interferon beta-1a għal 1.25 mg). Wara 12-il xahar (xahar 24), 882 pazjent (86%) kienu għadhom fl-istudju. Bejn it-12 u l-24 xahar, l-APR għall-pazjenti fuq 0.5 mg fingolimod fl-istudju ewlieni li baqgħu fuq 0.5 mg kienet ta' 0.20 (0.19 fl-istudju ewlieni). L-APR għal pazjenti li għaddew minn interfeferon beta-1a għal 0.5 mg fingolimod kienet ta' 0.33 (0.48 fl-istudju ewlieni).

Ir-riżultati miġbura flimkien tal-Istudji D2301 u D2302 urew tnaqqis konsistenti u statistikament sinifikanti fir-rata ta' rikaduta annwalizzata meta mqabbel mal-komparatur fis-sottogruppi ddefiniti skont is-sess, l-età, it-terapija ta' qabel għall-isklerożi multipla, l-attività tal-marda jew il-livelli tad-diżabbiltà fil-linja bażi.

Aktar analiżi tad-dejta minn provi kliniċi turi effetti ta' kura konsistenti f'sottogruppi ta' pazjenti bi sklerożi multipla attiva ħafna li tirkadi u tbatti.

## Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' doži ta' fingolimod 0.25 mg jew 0.5 mg darba kuljum (doża magħżula skont il-piż tal-persuna u l-miżuri ta' espożizzjoni) ġew stabbiliti f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa < 18-il sena bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti.

L-istudju D2311 (PARADIGMS) kien studju double-blind, double-dummy, ikkontrollat bl-attiv bi żmien flessibbli sa 24 xahar, b'215-il pazjent minn 10 snin sa < 18-il sena (n=107 fuq fingolimod, 108 fuq interferon beta-1a 30 µg permezz ta' injezzjoni fil-muskoli darba fil-ġimgħa).

Il-valuri medjani għall-karatteristiċi fil-linja bażi kienu: età 16-il sena, dewmien medjan tal-marda 1.5 snin u punteġġ EDSS 1.5. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fi stadju 2 Tanner jew oġhla (94.4%) u kienu > 40 kg (95.3%). Kollox ma' kollox, 180 (84%) tal-pazjenti temmew il-fażi ewlenija tal-istudju dwar il-medicina (n=99 [92.5%] fuq fingolimod, 81 [75%] fuq interferon beta-1a). Ir-riżultati aħħarin qed jidhru f'Tabella 4.

**Tabella 4 Studju D2311 (PARADIGMS): riżultati ewlenin**

	<b>Fingolimod 0.25 mg jew 0.5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>
<b>Endpoints kliniċi</b>	N=107	N=107#
Ir-rata ta' rikaduta annwalizzata (endpoint primarju)	0.122**	0.675
Percentwali ta' pazjenti li ma regġhux irkadew fi żmien 24 xahar	85.7**	38.8
<b>Endpoints tal-MRI</b>		
Ir-rata annwalizzata tan-numru ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li kibru dan l-aħħar	n=106	n=102
Medja aġġustata	4.393**	9.269
In-numri ta' leżjonijiet T1 imsaħħa b'GD kull scan fl-24 xahar	n=105	n=95
Medja aġġustata	0.436**	1.282
Ir-rata annwalizzata ta' atrofiya fil-moħħ mil-linja bażi fl-24 xahar	n=96	n=89
L-anqas Valur Kwadru Medju	-0.48*	-0.80
# Pazjent wiehed randomizzat sabiex jirċievi injezzjoni ta' interferon beta-1a fil-muskoli ma kienx kapaċi jibla l-medikazzjoni double-dummy u waqaf mill-istudju. Il-pazjent kien eskluż mis-sett ta' analiżi sħiħa u sigurtà.		
* p < 0.05, ** p < 0.001, imqabbel ma' interferon beta-1a. L-analiżijiet kollha tal-endpoints kliniċi kienu fis-sett ta' analiżi sħiħa.		

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tagħrif farmakokinetiku nkiseb minn voluntiera adulti b'saħħithom, minn pazjenti adulti bi trapjant tal-kliewi u minn pazjenti adulti bi sklerozi multipla.

Il-metabolit attivi farmakoloġikament huwa responsabbli għall-effikaċja hu fingolimod fosfat.

### Assorbiment

L-assorbiment ta' fingolimod isir bilmod ( $t_{max}$  ta' 12-16 -il siegħa) u b'mod estensiv ( $\geq 85\%$ ). Il-bijodisponibbiltà orali assoluta jidher hi ta' 93% (95% tal-intervall ta' kunfidenza: 79-111%). Il-konċentrazzjonijiet tad-demmi fi stat stabbli jinkisbu fi żmien xahar jew xahrejn wara l-ġhoti tal-medicina darba kuljum u l-livelli ta' stat stabbli huma ta' madwar 10 darbiet akbar minn dawm ta' meta tingħata l-ewwel doża.

It-tehid tal-ikel ma jbidilx is- $C_{max}$  jew l-espozizzjoni (AUC) ta' fingolimod. Fingolimod fosfat  $C_{max}$  naqas kemm kemm b'34% imma l-AUC ma nbidilx. Għaldaqstant, Fingolimod Mylan jista' jittiehed mal-ikel jew le (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

Fingolimod jitqassam b'qawwa fiċ-ċelloli l-ħomor tad-demmm, bil-frazzjoni fiċ-ċelloli tad-demmm ta' 86%. Fingolimod fosfat jgħaddi anqas fiċ-ċelloli tad-demmm b' < 17%. Fingolimod u fingolimod fosfat jintrabtu b'qawwa mal-proteini (> 99%).

Fingolimod jinfirex b'mod estensiv fit-tessuti tal-gisem b'volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 1,200 ± 260 litru. Studju f'erba' individwi f'saħħithom li rċevew doża waħda ta' analoġu ta' fingolimod radjutikkettat b'iodo fil-vina weri li jippenetra fil-moħħ. Fi studju fi 13-il pazjent maskili bi sklerozi multipla li rċevew fingolimod 0.5 mg/jum, l-ammont medju ta' fingolimod (u fingolimod phosphate) fil-fluwidu seminali, fi stat stabbli, kien madwar 10,000 darba anqas middoża orali mogħtija (0.5 mg).

### Bijotrasformazzjoni

Fingolimod jinbidel fil-bnedmin permezz ta' fosforilazzjoni stereoselettiva riversibbli tal-(S)-enantiomer attiv farmakoloġikament ta' fingolimod fosfat. Fingolimod jitneħħa bil-bijotrasformazzjoni ossidattiva katalizzata l-aktar permezz ta' CYP4F2 u possibilmnt isoenzimi oħra u d-degradazzjoni sussegwenti ta' dawk li jixbhu lix-xaħmijiet aċidużi f'metaboliti inattivi. Kienet osservata wkoll formazzjoni ta' ċeramidi analoġi mhux polari inattivi farmakoloġikament. L-enzim prinċipali involut fil-metabolizmu ta' fingolimod huwa identifikat parzjalment u jista' jkun jew CYP4F2 jew CYP3A4.

Wara l-għoti ta' doża singola ta' [<sup>14</sup>C] fingolimod, il-komponenti ewlenin relatati ma' fingolimod fid-demmm, kif jidher mis-sehem tagħhom fl-AUC sa 34 jum wara d-doża tal-komponenti radjummarkati kollha, huma l-fingolimod innifsu (23%), il-fingolimod fosfat (10%), il-metaboliti inattivi (M3 metabolit tal-aċidu karbossiliku (8%), M29 metabolit taċ-ċeramidi (9%) u M30 metabolit taċ-ċeramid (7%)).

### Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' fingolimod mid-demmm hi ta' 6.3 ± 2.3 l/h, u l-medja tal-half-life terminali apparenti ( $t_{1/2}$ ) hi ta' 6-9 ijiem. Il-livelli ta' fingolimod u fingolimod fosfat fid-demmm jonqsu b'mod paralleli fil-faži terminali, li jwassal għal half-lives simili għat-tnjen li huma.

Wara li tingħata mill-ħalq, madwar 81% tad-doża tgħaddi bil-mod il-mod mal-awrina bhala metaboliti inattivi. Fingolimod u fingolimod fosfat ma jgħaddux shaħ mal-awrina imma jiffurmaw il-komponenti ewlenin tal-ippurgar, b'ammonti li jirrapprezentaw anqas minn 2.5% ta' kull doża. Wara 34 jum, l-irkupru tad-doża mogħtija huwa ta' 89%.

### Linearità

Il-konċentrazzjonijiet ta' fingolimod u fingolimod fosfat jiżdiedu b'manjiera li tidher li tiddependi mid-doża mogħtija wara sensiela ta' doži mogħtija kuljum ta' 0.5 mg u 1.25 mg.

### Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

#### Sess, etniċità u indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetiċi ta' fingolimod u fingolimod fosfat huma l-istess fl-irġiel u n-nisa, f'pazjenti ta' oriġini etnika differenti, jew f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif għal gravi.

#### Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat, jew gravi (klassi A, B u C ta' Child-Pugh), ma



deher l-ebda tiddil fis- $C_{max}$  ta' fingolimod, imma l-AUC ta' fingolimod żdied bi 12%, 44%, u 103% rispettivament. F'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh), is- $C_{max}$  ta' fingolimod fosfat niżel bi 22% u l-AUC ma nbidilx b'mod sostanzjali. Il-farmakokinetiċi ta' fingolimod fosfat ma ġewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Il-half-life apparenti tal-eliminazzjoni ta' fingolimod ma tinbidilx f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied, imma tittawwal b'madwar 50% f'pazjenti b'indeboliment moderat jew gravi tal-fwied.

Fingolimod m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 4.3). Għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni anzjana

L-esperjenza klinika u l-informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti ta' aktar minn 65 sena huma limitati. Fingolimod Mylan għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin 'il fuq), il-konċentrazzjonijiet ta' fingolimod-fosfat jiziedu b'manjiera apparenti proporzjonalment għad-doża bejn 0.25 mg u 0.5 mg.

Il-konċentrazzjoni ta' fingolimod-fosfat fi stat wieqaf hi ta' madwar 25% anqas f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 snin 'il fuq) wara l-għoti ta' 0.25 mg jew 0.5 mg fingolimod kuljum imqabbel mal-konċentrazzjoni f'pazjenti adulti ttrattati b'fingolimod 0.5 mg darba kuljum.

M'hemmx *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriċi taħt l-10 snin.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Il-profil ta' sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' fingolimod kien evalwat fil-ġrieden, il-firien, il-klieb u fix-xadini. L-organi ewlenin milquta kienu s-sistema limfatika (limfopenija u atrofiya limfatika), il-pulmuni (żieda fil-piż, ipertrofiya tal-muskoli lixxi tal-konnessjoni bronkoalveolari), u l-qalb (effett kronotropiku negattiv, żieda fil-pressjoni tad-dem, tibdiliet perivaskulari u diġenerazzjoni mijokardijaka) f'bosta speċi; il-vini tad-dem (vaskulopatija) fil-firien biss b'doži ta' 0.15 mg/kg u aktar waqt studju ta' sentejn, li jirrappreżenta madwar 4 darbiet il-margini msejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg kuljum.

Ma deherx li kien hemm evidenza ta' karċinogeniċità matul bjoanalizi ta' sentejn fil-firien mogħtija doži mill-halq ta' fingolimod sal-ogħla doża ttollerata ta' 2.5 mg/kg, li tirrappreżenta margni ta' madwar 50 darba msejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg. Madanakollu, matul studju fuq il-ġrieden li dam sentejn, dehret żieda fl-inciżenza ta' tumuri malinni tal-limfoma b'doži ta' 0.25 mg/kg u aktar, li tirrappreżenta margni ta' madwar 6 darbiet aktar imsejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg.

Fingolimod la kien mutageniku u lanqas klastogeniku waqt l-istudji fuq l-annimali.

Ma kellu l-ebda effett fuq l-ammont/il-motilità tal-isperma jew fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa sa l-ogħla doża ttestjata (10 mg/kg), li tirrappreżenta margni ta' madwar 150 darba aktar imsejsa fuq l-espożizzjoni sistemika (AUC) fil-bniedem b'doża ta' 0.5 mg.

Fingolimod kien teratoġeniku fil-firien meta mogħtija doži ta' 0.1 mg/kg jew aktar. L-espożizzjoni għall-medicina fil-firien mogħtija din id-doża kienet l-istess għal dik fil-pazjenti mogħtija d-doża terapewtika (0.5 mg). L-aktar malformazzjonijiet vixxerali komuni fil-fetu kienu jinkludu truncus arteriosus persistenti u difett fis-septum ventrikulari. Il-potenzjal teratoġeniku fil-fniek ma setax ikun evalwat b'mod sħiħ, madanakollu dehret żieda fil-mortalità embrijufetali b'doži ta' 1.5 mg/kg jew aktar, u deher tnaqqis fil-feti vijabbli kif ukoll dewmien fit-tkabbir tal-fetu meta mogħtija doża ta' 5 mg/kg. L-espożizzjoni għall-medicina fil-fniek mogħtija dawn id-doži kienet l-istess għal dik fil-

pazjenti.

Fil-firien, is-sopravivenza tal-frieħ tal-generazzjoni F1 niżlet fl-ewwel żmien wara t-twelid wara li ngħataw doži li ma kkawżawx tossiċità fl-omm. Madanakollu, il-piż, l-iżvilupp, l-imġiba u l-fertilità ta' F1 ma kenux affettwati mill-kura b'fingolimod. Għadda mal-ħalib tal-omm f'annimali kkurati huma u jreddgħu b'koncentrazzjonijiet ta' bejn darbtejn u tliet darbiet oġħla minn dawk misjuba fil-plażma materna. Fingolimod u l-metaboliti tiegħu għaddew mill-barriera plaċentali ta' fniek tqal.

#### Studji fuq annimali żgħar fl-età

Riżultati minn żewġ studji dwar l-effett tossiku fuq firien żgħar fl-età wrew effetti ħfief fuq ir-rispons newroattitudinali, dewmien tal-maturazzjoni sesswali u tnaqqis fir-rispons immuni għal stimolazzjonijiet imtennija b'keyhole limpet haemocyanin (KLH), li ma kenux meqjusa avversi. Kollox ma' kollox, l-effetti minħabba t-trattament ħlief għat-tibdiliet fid-densità tal-minerali fl-għadam u d-diffikultà newroattitudinali (tnaqqis fir-rispons minn ħasda udittiva) osservati b'doži ta' 1.5 mg/kg jew aktar f'annimali ta' età żgħira u n-nuqqas ta' ipertrofija muskulari lixxa fil-pulmun ta' firien ta' età żgħira.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Diidrat tal-fosfat tal-idroġenu tal-kalċju  
Glicina  
Silika, kollojdali anidruż  
Stearat tal-manjeżju

#### Il-qafas tal-kapsula

Ġelatina  
Diossidu tat-titanju (E171)  
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)  
Ossidu tal-ħadid aħmar (E172)

#### Il-linka għall-istampar

Xellak (E904)  
Glikol tal-propilen (E1520)  
Ossidu tal-ħadid iswed (E172)  
Idrossidu tal-potassju

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

### Folja tal-PVC/PCTFE-alu

Daqs tal-pakkett:

28, 30, 84 jew 98 kapsula iebsa.

Pakketti multipli li fihom 84 (3 pakketti ta' 28) kapsula iebsa

Pakketti bil-kalendarju li fihom' 28 jew 84 kapsula iebsa

Pakketti b'folji li fihom 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 jew 98 x 1 kapsuli ibsin ta' doza waħda

### Folja tal-PVC/PE/PVdC-alu

Daqs tal-pakkett:

28, 30, 84 jew 98 kapsula iebsa.

Pakketti multipli li fihom 84 (3 pakketti ta' 28) kapsula iebsa

Pakketti bil-kalendarju li fihom' 28 jew 84 kapsula iebsa

Pakketti b'folji li fihom 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 jew 98 x 1 kapsuli ibsin ta' doza waħda

### Flixxun abjad tond tal-HDPE b'ghatu tal-PP opak abjad li ma jinfetaħx mit-tfal b'kuttunar li fih kisja tas-sigill tal-induzzjoni tal-aluminju

Daqs tal-pakkett: 90 jew 100 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
L-Irlanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1573/001  
EU/1/21/1573/002  
EU/1/21/1573/003  
EU/1/21/1573/004  
EU/1/21/1573/005  
EU/1/21/1573/006  
EU/1/21/1573/007  
EU/1/21/1573/008  
EU/1/21/1573/009  
EU/1/21/1573/010  
EU/1/21/1573/011  
EU/1/21/1573/012  
EU/1/21/1573/013  
EU/1/21/1573/014  
EU/1/21/1573/015

EU/1/21/1573/016  
EU/1/21/1573/017  
EU/1/21/1573/018  
EU/1/21/1573/019  
EU/1/21/1573/020  
EU/1/21/1573/021  
EU/1/21/1573/022  
EU/1/21/1573/023  
EU/1/21/1573/024

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Awwissu 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komarom  
H-2900  
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH,  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
Il-Ġermanja.

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma' Fingolimod Mylan jitpoġġa fis-suq għall-ewwel darba f' kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' tqassim, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li f' kull Stat Membru (MS) fejn Fingolimod Mylan jitpoġġa fis-suq, it-tobba kollha li beħsiebhom jiktbu riċetta għalih jingħatalhom il-materjal edukattiv li ġej:

1. Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
2. Ċekkjatura għall-pazjenti adulti u pedjatriċi, li t-tabib irid jikkunsidra qabel jikteb riċetta għal Fingolimod Mylan.
3. Il-gwida għall-Pazjent / Ġenitur / Kuratur, li trid tingħata lill-pazjenti kollha, lill-ġenituri tagħhom (jew rappreżentanti legali), u lill-kuraturi.
4. Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala, li trid tingħata lill-pazjenti kollha, lill-ġenituri tagħhom (jew rappreżentanti legali), u lill-kuraturi, skont kif japplika.

### **Ċekkjatura għat-tabib**

Iċ-ċekkjatura għat-tabib għandu jkollha dawn il-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- Rekwiżiti tal-monitoraġġ mat-tnedija tat-ttrattament:

#### Qabel l-ewwel doża

- Aghmel ECG fil-linja bazi qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan;
- Kejjel il-pessjoni tad-demem qabel l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan;
- Aghmel test tal-funzjoni tal-fwied, inkluż tat-transaminases u bilirubina, qabel ma (fi żmien 6 xhur) jinbeda t-ttrattament;
- Aghmel evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma jibda jingħata ttrattament b'Fingolimod Mylan f' pazjenti b' dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis;
- Irid ikun ikkonfermat test negattiv tat-tqala qabel ma jitnieda t-ttrattament.

#### Sa 6 sigħat wara l-ewwel doża

- Immonitorja l-pazjent għal 6 sigħat wara li nġhatat l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan għal sinjali u sintomi ta' bradikardija, inkluż evalwazzjoni kull siegħa tal-polz u l-pessjoni tad-demem. Hu rakkomandat monitoraġġ kontinwu b'ECG (f'ħin reali);
- Aghmel ECG malli jintemmu s-6 sigħat tal-perjodu ta' monitoraġġ.

#### > 6 sa 8 sigħat wara l-ewwel doża

- Jekk, wara li jkunu għaddew is-6 sigħat, ir-rata tat-taħbit tal-qalb tkun fl-inqas valur tagħha wara li tingħata l-ewwel doża, estendi l-monitoraġġ tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas sagħtejn oħra u sakemm ir-rata tat-taħbit tal-qalb ma terġax toghla.

- Rakkomandazzjonijiet biex jitnieda mill-ġdid it-terapija b'Fingolimod Mylan wara twaqqif tat-ttrattament:

Hu rakkomandat l-istess monitoraġġ li sar dak inhar tal-ewwel doża mat-tnedija tat-ttrattament meta t-ttrattament jitwaqqaf għal:

- Ġurnata jew aktar matul l-ewwel ġimagħtejn ta' ttrattament;
- Aktar minn 7t ijiem matul l-ewwel tliet jew erba' ġimgħat ta' ttrattament;
- Aktar minn ġimagħtejn matul l-ewwel xahar ta' ttrattament.

- Rakkomandazzjoni għal monitoraġġ għal matul il-lejl wara l-ewwel doża (jew jekk il-monitoraġġ tal-ewwel doża japplika matul it-tnedija mill-ġdid tat-ttrattament):

- Estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal mill-inqas matul il-lejl f'ċentru mediku u sakemm ma jghaddux is-sitwazzjonijiet f'pazjenti li jeħtieġu intervent

farmakologiku matul il-monitoraġġ waqt it-tnedija/it-tnedija mill-ġdid tat-trattament. Irrepeti l-monitoraġġ tal-ewwel doża wara t-tieni doża ta' Fingolimod Mylan;

- Estendi l-monitoraġġ tar-rata tat-tahbit tal-qalb għal mill-inqas matul il-lejl f'ċentru mediku u sakemm ma jghaddux is-sitwazzjonijiet f'pazjenti:
  - B'imblokk tal-AV fit-tielet livell li jseħh fi kwalunkwe mument;
  - Fejn malli għaddew is-6 sigħat:
    - a. Ir-rata tat-tahbit tal-qalb  $< 45$  bpm,  $< 55$  bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 12-il sena 'l fuq, jew  $< 60$  bpm f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin sa taħt it-12-il sena;
    - b. Imblokk ġdid tal-AV tat-tieni livell jew oġhla;
    - ċ. Intervall tal-QTc  $\geq 500$  msek.
- Fingolimod Mylan hu kontraindikant għal pazjenti:
  - B'sindrome tal-immunodeficienza magħruf;
  - Pazjenti li għandhom riskju akbar ta' infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti immunokompromessi (fosthom dawk li bhalissa qed jirċievu terapija immunosuppressivi jew dawk immunokompromessi minhabba terapija mġoddija);
  - B'infezzjonijiet attivi gravi, infezzjonijiet kroniċi attivi (epatite, tuberkulozi);
  - B'tumuri malinni attivi magħrufa;
  - B'indeboliment qawwi tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh);
  - Li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardijaku (MI), angina pectoris instabbli, puplesija/attakk iskemiku tranzitorju (TIA), insuffiċjenza tal-qalb dekompensata (li teħtieġ trattament fl-isptar), jew insuffiċjenza tal-qalb fi klassi III/IV skont in-New York Heart Association (NYHA);
  - B'aritmija tal-qalb gravi li jeħtieġu trattament għal kontra l-aritmija bi prodotti mediċinali għal kontra l-aritmija ta' klassi Ia jew klassi III;
  - B'imblokk atriorentrikulari (AV) b'Mobitz tip II tat-tieni grad jew imblokk AV tat-tielet grad, jew li għandhom is-sindrome tas-sinus marid, jekk ma jilbsux pacemaker;
  - Pazjenti b'intervall tal-QTc fil-linja bażi ta'  $\geq 500$  msek;
  - Nisa tqal u nisa li jistgħu johorġu tqal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva;
  - B'sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva.
- Fingolimod Mylan mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b':
  - Imblokk tal-qalb sinoatrijali;
  - Prolungament tal-QTc  $>470$  msek (nisa adulti), QTc  $> 460$  msek (nisa pedjatriċi) jew ta'  $> 450$  msek (irġiel adulti u pedjatriċi);
  - Storja ta' arrest kardijaku;
  - Apnea qawwija tal-irqad;
  - Storja ta' bradikardija sintomatika;
  - Storja ta' sinkope rikorrenti;
  - Pressjoni għolja mhux ikkontrollata.

Jekk it-trattament b'Fingolimod Mylan jitqies f'dawn il-pazjenti l-benefiċċji mbassra għandhom jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wiehed għandu jikkonsulta kardjologu biex jiddetermina monitoraġġ xieraq, huwa rrakkomanda li jkun hemm għall-inqas estensjoni tal-monitoraġġ matul il-lejl.

- Fingolimod Mylan mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti li jiehdu mediċini li jnaqqsu r-rata tat-tahbit tal-qalb. Jekk it-trattament jitqies f'dawn il-pazjenti l-benefiċċji mbassra għandhom jegħlbu r-riskji li jista' jkun hemm u wiehed għandu jikkonsulta kardjologu sabiex jgħaddi għal terapija li ma tbaxx ir-rata tat-tahbit tal-qalb jew, jekk jista' jkun, sabiex ikun iddeterminat monitoraġġ xieraq. Hu rrakkomandat li għall-inqas ikkun hemm estensjoni tal-monitoraġġ għal matul il-lejl.
- Fingolimod Mylan inaqqas l-ammonti ta' limfoċiti periferali fid-dem. Għandu jkun iċċekkjat u mmonitorat l-ammont ta' limfoċiti periferali (CBC) fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-



trattamento (fi zmien 6 xhur jew wara t-twaqqif tat-terapija ta' qabel) u waqtu. It-trattamento għandu jitwaqqaf jekk l-ammont ta' limfoċiti hu kkonfermat li hu  $< 0.2 \times 10^9/L$ . Għandha tinghata d-doża approvata ta' 0.5 mg darba kuljum (jew 0.25 mg darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq b'piż ta'  $\leq 40$  kg) meta terġa' tibda Fingolimod Mylan. Reġimi ta' doži oħrajn ma g'ewx approvati.

- Fingolimod Mylan għandu effett immunosuppressiv li jippreddisponi pazjenti għal riskju ta' infezzjoni, li jinkludi infezzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jkunu fatali, u riskju miżjud li tiżviluppa limfomi (li jinkludu mikoži fungoidi) u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-gilda. Is-sorveljanza għandha tinkludi viġilanza kemm għal tumuri malinni tal-gilda u għal mikoži fungoidi. It-tobba għandhom jiċċekkjaw kif jixraq lill-pazjenti, b'mod speċjali lil dawk li għandhom kundizzjonijiet varji fl-istess hin jew fatturi magħrufa, fosthom terapija immunosuppressiva mgħoddija. Jekk hemm suspett ta' dan ir-riskju, wiehed għandu jqis li t-tabib iwaqqaf it-trattamento skont każijiet individwali.
  - It-tnedija tat-trattamento f'pazjenti b'infezzjoni attiva qawwija għandu jittardja sakemm ma tgħaddix l-infezzjoni. Għandu jitqies twaqqif tat-trattamento matul infezzjonijiet. Terapiji anti-neoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi m'għandhomx jinghataw flimkien minhabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni. Għall-istess raġuni, deċiżjoni dwar l-użu ta' kura fit-tul fl-istess waqt b'kortikosteroidi għandha tittiehed wara konsiderazzjoni b'attenzjoni.
  - Huwa rrakkomandat li wiehed għandu joqgħod attent għal karċinoma taċ-ċellula bażali u neoplażmi oħrajn fil-gilda, inkluż melanoma malinna, karċinoma taċ-ċellula skwamuża, is-sarkoma ta' Kaposi u l-karċinoma taċ-ċellula Merkel, u li ssir evalwazzjoni medika tal-gilda qabel it-tnedija tat-trattamento u mbagħad kull 6 sa 12-il xahar filwaqt li jitqies il-gudizzju kliniku. Il-pazjenti għandhom ikunu riferuti għand dermatologu f'każ li jkun hemm suspett li qed jidhru xi feriti. Il-pazjenti għandhom jitwisew kontra espożizzjoni għar-raġġi tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jinghataw fototerapija fl-istess hin b'radjazzjoni UV-B jew fotokemjoterapija PUVA.
- Ispesifika rakkomandazzjonijiet dwar tilqim għal pazjenti li qed jibdeu jiehdu trattamento b'fingolimod.
  - Iċċekkja l-qagħda tal-antikorp tal-virus tal-varicella zoster (VSV, *varicella zoster virus*) f'pazjenti mingħajr storja kkonfermata ta' ġidri r-riħ minn professjonist mill-qasam tal-kura tas-saħħa jew dokumentazzjoni ta' kors shiħ ta' tilqim kontra l-ġidri r-riħ. Jekk negattiv, huwa rrakkomandat kors shiħ ta' tilqim bit-tilqima tal-varicella u t-trattamento għandu jinbada xahar tard sabiex ikun hemm zmien halli t-tilqima jkollha effett shiħ.
- Wiehed għandu jgħarraf lill-pazjenti li għandhom jirrapportaw sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet immedjatament lit-tabib tagħhom matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattamento b'Fingolimod Mylan.
  - Għandha titwettaq evalwazzjoni dijanjostika minnufih ta' pazjenti b'sintomi jew sinjali konsistenti ma' enċefalite, meningite kriptokokkali jew meningoenċefalite; għandu jinbada trattamento xieraq, jekk din tfeġġ.
  - Każijiet serji, ta' periklu għall-hajja, u kultant fatali ta' enċefalite, meningite kriptokokkali jew meningoenċefalite kkawżati mill-virus tal-herpes simplex (HSV, *herpes simplex virus*) u VZV kienu rrapportati waqt trattamento b'Fingolimod Mylan.
  - Waslu rapport ta' meningite kriptokokkali (kultant fatali) wara madwar sentejn u 3 snin mit-trattamento, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatti mad-dewmien tat-trattamento.
  - Każijiet ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) sehħew wara madwar sentejn u 2-3 snin minn trattamento ta' monoterapija, minkejja li mhijiex magħrufa r-relazzjoni eżatta mad-dewmien tat-trattamento. It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sintomi kliniċi jew sejbiet mill-MRI li

jissuġġerixxu PML. Jekk hemm suspett ta' PML, it-trattament b'Fingolimod Mylan għandu jitwaqqaf sakemm ma tkunx eskluża PML.

- Kienu rrapportati virus tal-papilloma uman (HPV), fosthom papilloma, displasija, felul u kanċer relatat mal-HPV, wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Hu rakkomandat ukoll li jsir screening għall-kanċer, inkluż test Pap, u jingħata tilqim kontra kanċer relatat mal-HPV lill-pazjenti, skont dak li titlob il-kura.
- Wieheġ għandu jikkunsidra evalwazzjoni komplulta oftalmoloġika:
- 3-4 xhur wara t-tnedija tat-terapija b'Fingolimod Mylan sabiex jinstabu minn kmieni sinjali ta' nuqqas ta' vista minhabb edema makulari b'rabta mal-mediċina;
  - Matul it-trattament b'Fingolimod Mylan f'pazjenti b'dijabete mellitus jew bi storja ta' uveitis.
- Fingolimod Mylan huwa teratoġeniku. Huwa kontraindikata għal nisa li jistgħu joħorġu tqal (inkluż adolexxenti) li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva u għal nisa tqal.
- Għandu jkun ikkonfermat test tat-tqala b'riżultat negattiv qabel ma jitnieda t-trattament, u għandu jibqa' jsir kull tant żmien skont kif jixraq.
  - Nisa li jistgħu joħorġu tqal, inkluż nisa adolexxenti, il-ġenituri tagħhom (jew ir-rappreżentanti legali), u l-kuraturi, għandhom jingħataw pariri qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari dwar ir-riskju serji ta' Fingolimod Mylan għall-fetu, bl-għajjnuna tal-kartuna tal-pazjenti speċifikament dwar it-tqala.
  - Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u sa xahrejn wara t-twaqqif tat-trattament.
  - Waqt it-trattament, in-nisa ma jistgħux joħorġu tqal. Jekk mara toħroġ tqala waqt it-trattament, Fingolimod Mylan għandu jitwaqqaf. Meta titwaqqaf it-terapija b'Fingolimod Mylan minhabba tqala jew biex dak li jkun iħejji għal tqala, wieheġ għandu jqis il-possibbiltà li l-attività tal-marda terġa' tfigg. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena fuq il-fetu b'rabta mat-trattament b'Fingolimod Mylan u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonoġrafici.
  - Fingolimod Mylan għandu jitwaqqaf xahrejn qabel ma tippjana tqala.
- Xi każijiet ta' falliment akut tal-fwied li jeħtieġu trapjant tal-fwied u ħsara klinikament sinifikanti fil-fwied kienu rrapportati. Għalhekk, il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi mmonitorjata b'attenzjoni.
- Qabel il-bidu tat-trattament, il-livelli riċenti (jiġifieri fl-aħħar 6 xhur) ta' transaminase u bilirubina għandhom ikunu disponibbli;
  - Waqt it-trattament, fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, it-transaminases tal-fwied u l-bilirubina fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 mat-terapija u perjodikament wara dan sakemm ikunu għaddew xahrejn minn meta twaqqaf Fingolimod Mylan;
  - Waqt it-trattament, fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, jekk it-transaminases tal-fwied ikunu ikbar minn 3 iżda inqas minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) mingħajr żieda fil-bilirubina fis-serum, monitoraġġ aktar frekwenti, inkluż il-kejl tal-bilirubina fis-serum u tal-alkaline phosphatase (ALP) għandu jiġi istitwit sabiex jiġi determinat jekk qedx isehħu zidiet oħra u sabiex jiġi deċifrat jekk hemmx etjoloġija alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied preżenti. Jekk it-transaminases tal-fwied huma mill-inqas 5 darbiet il-ULN jew mill-inqas 3 darbiet il-ULN assoċjati ma' kwalunkwe żieda fil-bilirubina fis-serum, Fingolimod Mylan għandu jitwaqqaf. Il-monitoraġġ tal-fwied għandu jkompli. Jekk il-livelli fis-serum jerġgħu lura għan-normal (inkluż jekk tiġi skoperta kawża alternattiva tad-disfunzjoni tal-fwied), Fingolimod Mylan jista' jerġa' jinbeda abbażi ta' valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent.
- Għandha tingħata d-doża approvata ta' 0.5 mg kuljum (jew 0.25 mg darba kuljum lil pazjenti pedjatriċi minn 10 snin 'il fuq b'piz ta'  $\leq 40$  kg). Reġimi ta' doži oħrajn ma għewx approvati.

- Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kien osservat, għalkemm rari, tharrix gravi tal-marda f'uhud mill-pazjenti li waqfu jiehdu Fingolimod Mylan. Wieħed għandu jqis il-possibbiltà li jerga' jkun hemm attività għolja u b'mod eċċezzjonali tal-marda.
- Kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjoni, fosthom qağħda epilettika. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għall-aċċessjonijiet, b'mod speċjali f'dawk il-pazjenti li diğà għandhom kundizzjonijiet jew li diğà għandhom storja jew li għandhom storja ta' epilessija fil-familja.
- It-tobba għandhom jerğgħu jevalwaw fuq bażi annwali l-benefiċċju tat-trattament b'Fingolimod Mylan għal xi riskji f'kull pazjent, b'mod speċjali fil-pazjenti pedjatriċi.
- It-tobba għandhom jipprovdu lill-pazjenti/ġenituri/kuraturi gwida għall-pazjenti/ġenituri/kuraturi u l-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala.

Il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kollox ma' kollox jixbah 'il dak fl-adulti u għaldaqstant it-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti jgħoddu wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

B'mod speċifiku fejn jidhlu pazjenti pedjatriċi, it-tobba għandhom ukoll:

- Jevalwaw l-istadji Tanner u jkejlu l-għoli u l-piż bħala parti mill-kura standard;
- Iwettqu monitorağğ kardjovaskulari;
- Jiehdu l-prekawzjonijiet meta tingħata l-ewwel doża / il-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum, minħabba li jista' jkun hemm bradiaritmija;
- Jiċċekkjaw il-pazjent għal sinjali u sintomi ta' dipressjoni u ansjetà;
- Jişħqu l-importanza li l-pazjenti jimxu mal-medikazzjoni u ma jużawhiex ħażin, b'mod speċjali fejn jidhol it-twaqqif tat-trattament u l-htieğa li jerga' jsir monitorağğ kardjovaskulari;
- Jişħqu l-effetti immunosuppressivi ta' Fingolimod Mylan;
- Jikkunsidraw skeda ta' tilqim komplut qabel ma jinbada Fingolimod Mylan;
- Jiprovdu gwida dwar kif għandhom jimmonitorjaw l-aċċessjonijiet.

### **Gwida għall-Pazjent / Ġenitur / Kuratur**

Il-gwida għal pazjent/ġenitur/kuratur għandu jkollha dawn il-messağği prinċipali li ġejjin:

- X'nhu Fingolimod Mylan u kif jaħdem;
- X'nhu sklerozi multipla;
- Il-pazjenti għandhom jaqraw il-fuljett ta' tağħrif sew qabel ma jibdeu it-trattament u għandhom iżommuh f'każ li jkollhom bżonn jirreferu għalih mill-ğdid waqt it-trattament;
- Il-htieğa li jirrapportaw reazzjonijiet avversi;
- Il-pazjenti għandu jsirillhom ECG fil-linja bażi u titkejjel il-pressjoni tad-demm qabel jibdeu jirċievu Fingolimod Mylan;
- Għandu jkun hemm monitorağğ tar-rata tat-taħbit tal-qalb għal 6 sigħat wara l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan inkluż evalwazzjonijiet tal-polz u l-pessjoni tad-demm kull siegħa. Tista' ssir evalwazzjoni tal-pazjenti permezz ta' ECG kontinwu matul l-ewwel 6 sigħat. Għandu jsir ukoll ECG fis-6 siegħa u, f'xi ċirkustanzi, il-monitorağğ jista' jinvolvi li jibqgħu għall-osservazzjoni għal matul il-lejl;
- Il-pazjenti għandhom isejħu t-tabib tağħhom f'każ li jitwaqqaf it-trattament minħabba li jkun meħtieğ li jitwettaq monitorağğ bħalma sar fil-każ tal-ewwel doża, u dan jiddependi skont kemm idum it-twaqqif u jgħaddi žmien sa ma jinbada t-trattament b'Fingolimod Mylan;
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw minnufih tas-sintomi li jindikaw rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bħalma huma sturdament, mejt, dardir jew palpitazzjonijiet) war l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan;
- Fingolimod Mylan mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard kardijaku jew għal dawk li jiehdu medicini oħrajn magħrufa li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb, u dawn għandhom jgħarrfu lil kwalunkwe tabib li jaraw li qed jingħata trattament b'Fingolimod Mylan;
- Is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni, li għandhom jiğru rrapportati minnufih lit-tabib li kiteb il-medicina matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattament b'Fingolimod Mylan, inkluż dan li ġej:

- Uġiġh ta' ras akkumpanjat minn ebusija fl-għonq, sensitività għad-dawl, deni, sintomi jixbhu tal-influenza, nawsja, raxx, ħruq ta' Sant' Antnin u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite, ikkawżati minn infezzjoni fungali jew virali);
- Sintomi bħal dgħufija, bidliet fil-vista, jew sintomi ġodda/aggravar tas-sintomi ta' SM (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' lewkoenċefalopatija multifokali progressiva [PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*]).
- It-tabib li kiteb il-mediċina se jevalwa l-bżonn li jsir screening għall-kanċer, inkluż test Pap, u jagħti tilqim kontra l-kanċer relatat mal-HPV, skont dak li titlob il-kura.
- Wiehed għandu jirrapporta kwalunkwe sintomu ta' nuqqas ta' vista minnufih lit-tabib matul u sa l-ewwel xahrejn wara t-trattament b'Fingolimod Mylan;
- Fingolimod Mylan huwa teratoġeniku. Nisa li jistgħu joħorġu tqal, inkluż nisa adolexxenti, għandhom:
  - Ikunu mgħarrfa qabel it-tnedija tat-trattament u wara b'mod regolari mit-tabib tagħhom dwar ir-riskji serji ta' Fingolimod Mylan għall-fetu, u dwar il-fatt li huwa kontraindikant għal nisa tqal u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni effettiva, bl-għajjnuna tal-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala;
  - Ikollhom test tat-tqala negattiv, qabel ma jinbeda Fingolimod Mylan;
  - Ikunu qed jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas l-ewwel xahrejn wara li jkunu waqfu jiehdu t-trattament b'Fingolimod Mylan;
  - Jirrapportaw minnufih lit-tabib li kitbilhom il-mediċina kull tqala (bi hsieb jew le) matul u għall-ewwel xahrejn wara li jkunu waqfu jiehdu t-trattament b'Fingolimod Mylan;
- Għandu jsir test tal-funzjoni tal-fwied qabel it-tnedija tat-trattament; għandu jitwettaq monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied fix-xhur 1, 3, 6, 9 u 12 matul it-terapija b'Fingolimod Mylan u wara minn żmien għal żmien, sa xahrejn wara li jitwaqqaf Fingolimod Mylan. Il-pazjenti għandhom jinformat lit-tabib tagħhom jekk jinnotaw sferija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn, awrina skura f'mod mhux normali, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-parti tal-istonku, gheja, tħossok inqas bil-ġuħ mis-soltu jew nawsja u rimettar mhux spjegati, għaliex dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-fwied;
- Ġew irrappurtati kanċers tal-ġilda f'pazjenti bi sklerozi multipla ttrattati b'Fingolimod Mylan. Kelleminnufih lit-tabib tiegħek jekk tinnotta kwalunkwe boċċa fil-ġilda (eż. boċċa tleqq, lewn il-perla), irqajja' jew feriti miftuħa li ma jfiqux fi żmien ġimġhat. Is-sintomi tal-kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir mhux normali jew tibdil fit-tessut tal-ġilda (eż. felul mhux tas-soltu) b'tibdil fil-kulur, forma jew qies matul iż-żmien;
- Li jista' jkun hemm aċċessjoni. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek storja mgħoddija jew storja fil-familja ta' epilessija;
- Li meta twaqqaf it-terapija b'Fingolimod Mylan jista' jwassal sabiex l-attività tal-marda terġa' lura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandux jibqa' jiċċekkjak u kif wara li twaqqaf Fingolimod Mylan.

### **B'mod speċifiku għall-pazjenti Pedjatriċi:**

Għandu jitqies dan li ġej:

- It-tobba għandhom jevalwaw l-istadji Tanner u jkejlu l-għoli u l-piż bħala parti mill-kura standard;
- Jiehdu l-prekawzjonijiet meta tingħata l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan u meta l-pazjenti jaqilbu minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum;
- Hu magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħħu b'aktar frekwenza fost il-popolazzjoni bi sklerozi multipla u ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Fingolimod Mylan;
- Jipprovdu monitoraġġ kardijaku;
- Il-pazjenti għandhom jimxu mal-medikazzjoni u ma jużawhiex hażin, b'mod speċjali fejn jidhul it-twaqqif tat-trattament, u l-ħtieġa li jerga' jsir monitoraġġ kardjovaskulari;
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni;
- Jipprovdu monitoraġġ tal-aċċessjonijiet.

### **Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala**

Il-kartuna li tfakkar lill-pazjenti speċifikament dwar it-tqala għandha tinkludi l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Fingolimod Mylan hu kontraindikata waqt it-tqala u għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva.
- It-tobba se jipprovdu pariri qabel it-tnedija tat-trattament u wara b' mod regolari dwar ir-riskju teratoġeniku ta' Fingolimod Mylan u l-azzjonijiet meħtieġa sabiex jitnaqqas dan ir-riskju.
- Il-pazjenti jridu jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li qed jieħdu Fingolimod Mylan.
- Għandu jsir test tat-tqala u t-tabib għandu jivverifika r-rizultati negattivi tiegħu qabel ma jitnieda t-trattament. Għandu jibqa' jsir kull tant żmien skonf kif jixraq.
- Il-pazjenti se jkunu mgħarrfa mit-tabib tagħhom dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf.
- It-tobba se jipprovdu pariri f'każ ta' tqala u se jevalwaw l-effett f'każ ta' kwalunkwe tqala.
- Waqt li jkunu għaddejjin bit-trattament, in-nisa ma jridux joħorġu tqal. Jekk mara toħroġ tqala jew trid toħroġ tqala, Fingolimod Mylan jrid jitwaqqaf.
- Il-pazjenti għandhom jgħarrfu lit-tabib tagħhom minnufih jekk tiggrava l-isklerożi multipla tagħhom wara li jkun twaqqaf it-trattament b'Fingolimod Mylan.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa  
fingolimod

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Kapsula iebsa**

28 kapsula iebsa

30 kapsula iebsa

84 kapsula iebsa

98 kapsula iebsa

Pakkett bil-kalendarju: 28 kapsula iebsa

Pakkett bil-kalendarju: 84 kapsula iebsa

Pakkett bil-folji ta' doża waħda: 7 x 1 kapsula iebsa

Pakkett bil-folji ta' doża waħda: 28 x 1 kapsula iebsa

Pakkett bil-folji ta' doża waħda: 90 x 1 kapsula iebsa

Pakkett bil-folji ta' doża waħda: 98 x 1 kapsula iebsa

Pakkett tal-flixkun: 90 kapsula iebsa

Pakkett tal-flixkun: 100 kapsula iebsa

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Ibla' kull kapsula sħiħa.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, I-Irlanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1573/001  
EU/1/21/1573/002  
EU/1/21/1573/003  
EU/1/21/1573/004  
EU/1/21/1573/005  
EU/1/21/1573/006  
EU/1/21/1573/007  
EU/1/21/1573/008  
EU/1/21/1573/010  
EU/1/21/1573/011  
EU/1/21/1573/012  
EU/1/21/1573/013  
EU/1/21/1573/014  
EU/1/21/1573/015  
EU/1/21/1573/016  
EU/1/21/1573/017  
EU/1/21/1573/018  
EU/1/21/1573/019  
EU/1/21/1573/020  
EU/1/21/1573/021  
EU/1/21/1573/023  
EU/1/21/1573/024

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fingolimod Mylan 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa  
fingolimod

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Pakkett b'hafna: 84 (3 pakketti ta' 28) kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.  
Ibla' kull kapsula shiħa.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, l-Irlanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fingolimod Mylan 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA INTERMEDJA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa  
fingolimod

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 kapsula iebsa. Parti minn pakkett ta' hafna, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.  
Ibla' kull kapsula shiħa.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM**

**BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, l-Irlanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fingolimod Mylan 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa  
fingolimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

*[Għall-pakketti bil-kalendarju]*

ĤAD→TNE→TLI→ERB→ĤAM→ĠIM→SIB

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**FOLJI TA' DOŻA WAHDA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli  
fingolimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa  
fingolimod

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

90 kapsula iebsa

100 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.  
Ibla' kull kapsula shiħa.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, I-Irlanda.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Fingolimod Mylan 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Fingolimod Mylan 0.5 mg kapsuli iebsa fingolimod

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Fingolimod Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Fingolimod Mylan
3. Kif għandek tiehu Fingolimod Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Fingolimod Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Fingolimod Mylan u għalxiex jintuża

##### X'inhu Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan fih is-sustanza attiva fingolimod.

##### Għalxiex jintuża Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan jintuża fl-adulti u fit-tfal u l-adolexxenti (minn 10 snin 'il fuq) biex jikkura l-isklerozi multipla li tirkadi u tbatti (SM), b'mod speċifiku f':

- Pazjenti li ma rrispondewx minkejja kura b'kura għal SM.  
jew
- Pazjenti li għandhom SM qawwija li qed tiżviluppa malajr.

Fingolimod Mylan ma jikkurax l-SM, imma jgħin halli jonqos l-ammont ta' rikaduti u jnaqqas l-avanz ta' diżabilitajiet fiżiċi minhabba l-SM.

##### X'inhil-isklerozi multipla

L-SM hija kundizzjoni fit-tul li taffettwa is-sistema nervuża ċentrali (SNĊ), magħmula mill-moħħ u s-sinla. Fl-SM l-infjammazzjoni tkisser il-kisja protettiva (imsejha myelin) ta' madwar in-nervi fis-SNĊ u ma thallix lin-nervi jaħdmu sew. Dan jissejjaħ dimajlinazzjoni.

L-SM li tirkadi u tbatti hija kkaratterizzata b'attakki ripetuti (rikaduti) ta' sintomi relatati mas-sistema nervuża li jirriflettu infjammazzjoni fis-SNĊ. Is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal ieħor imma normalment jinvolvu diffikultajiet fil-mixi, tneknim, problemi fil-vista jew diffikultà biex iżżomm il-bilanċ. Is-sintomi f'każ ta' rikaduta jaf jgħaddu għal kollox malli tgħaddi r-rikaduta, imma xi problemi jaf jibqgħu.

##### Kif jahdem Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan jgħinek billi jiproteġik minn attakki fuq is-CNS mis-sistema immuni billi jnaqqas il-ħila ta' whud miċ-ċelloli l-bojod tad-dem (limfoċiti) li jiċċaqalqu b'mod hieles fil-gisem u billi jwaqqafhom milli jaslu fil-moħħ u fis-sinla. Dan jillimita l-ħsara lin-nervi kkawżati mill-SM. Din il-mediċina tnaqqas ukoll uħud mir-reazzjonijiet immuni ta' ġismek.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Fingolimod Mylan

### Tihux Fingolimod Mylan

- **jekk inti allergiku** għal fingolimod jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
  - jekk għandek **sistema immuni li ddum ma tirreagixxi** (minhabba sindromu ta' immunodeficienza, xi marda jew xi medicini li jrażżnu s-sistema immuni).
  - jekk għandek **infezzjoni attiva gravi jew infezzjoni kronika attiva** bħalma huma epatite jew tuberkużi.
  - jekk għandek **kanċer attiv**.
  - jekk għandek **problemi gravi fil-fwied**.
  - **jekk, fl-aħħar 6 xhur, kellek attack tal-qalb, angina, puplesija jew twissija ta' puplesija jew tipi oħrajn ta' insufficienza tal-qalb**.
  - jekk għandek ċerti tipi tar-**rata tat-taħbit tal-qalb irregolari jew mhux normali** (arritimija), inkluż pazjenti li l-elettrokardjogram (ECG) tagħhom juri intervall tal-QT imtawwal.
  - **jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar medicini minhabba taħbit irregolari tal-qalb** bħalma huma quinidine, disopyramide, amiodarone jew sotalol.
  - jekk inti **tqila jew mara li tista' tohroġ tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni effettiva**.
- Jekk dan jgħodd għalik jew m'intix ċert, **kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Fingolimod Mylan.**

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Fingolimod Mylan:

- **jekk għandek problemi serji biex tiehu n-nifs waqt li tkun rieqed (apnea qawwija tal-irqad).**
- **jekk qalulek li għandek elettrokardjogramma mhux normali.**
- **jekk qed tbatu minn sintomi ta' rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (eż. sturdament, dardir, jew palpitazzjonijiet).**
- **jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar medicini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb tiegħek** (bħal imblukkaturi beta, verapamil, diltiazem jew ivabradine, digoxin, agenti antikolinesteratiċi jew pilocarpine).
- **jekk għandek storja li tintilef minn sensik jew jaghtik hass hażin (sinkope) għal għarrieda.**
- **jekk qed tippjana li titlaqqam.**
- **jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ.**
- **jekk għandek jew kellek problemi fil-vista** jew sinjali oħrajn ta' nefha fiż-żona ċentrali tal-vista (makula) fuq wara tal-ġajjn (kundizzjoni magħrufa bħala edima makulari, ara hawn taħt), infjammazzjoni jew infezzjoni tal-ġajjn (uveitis), **jew jekk għandek id-dijabete** (li tista' tikkawża problemi fl-ġajnejn).
- **jekk għandek problemi fil-fwied.**
- jekk għandek **pressjoni għolja li ma tistax tikkontrollaha bil-medicini.**
- jekk għandek **problemi serji fil-pulmun** jew soġhla tipika ta' min ipejjep.

Jekk xi waħda minn dawn tgħodd għalik jew m'intix ċert, **kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Fingolimod Mylan.**

### Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) u rata irregolari tat-taħbit tal-qalb

Fil-bidu tal-kura jew wara li tiehu l-ewwel doża ta' 0.5 mg meta taqleb minn doża ta' 0.25 mg kuljum, Fingolimod Mylan iwassal biex titbaxxa r-rata tat-taħbit tal-qalb. Bħala riżultat, tista' thossok sturdut jew għajjen, jew tkun konxju tat-taħbit ta' qalbek, jew tinzillek il-pressjoni. **Jekk dawn l-effetti jkunni severi, kellem lit-tabib tiegħek, minhabba li jaf ikollok bżonn ta' kura immedjata.** Din il-medicina tista' wkoll twassal għal taħbit irregolari tal-qalb, l-aktar wara l-ewwel doża. Normalment taħbit irregolari tal-qalb jerga' lura għan-normal f'anqas minn ġurnata. Normalment rata baxxa tat-taħbit tal-qalb terġa' lura għan-normal fi żmien xahar. Matul dan il-perjodu, l-ebda effetti klinikament sinifikanti fuq ir-rata ta' taħbit tal-qalb mhuma mistennija normalment.

It-tabib tiegħek sejjer jitolbok toqgħod fil-post tal-kirurgija jew fil-klinika għal mill-inqas 6 sigħat, filwaqt li kull siegħa titkejl u l-polz u l-pressjon tad-dem, wara li tiehu l-ewwel doża ta' Fingolimod Mylan jew wara li tiehu l-ewwel doża ta' 0.5 mg meta taqleb minn doża ta' 0.25 mg kuljum, sabiex

ikunu jistgħu jittieħdu l-miżuri x-xierqa fil-każ ta' effetti sekondarji li jseħħu fil-bidu tal-kura. Għandu jsirlek elettrokardjogramma qabel ma tingħata l-ewwel doża ta' din il-medicina u fi tmiem il-perjodu ta' monitoraġġ ta' 6 sigħat. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-elettrokardjogramma tiegħek kontinwament matul dak iż-żmien. Jekk wara l-perjodu ta' 6 sigħat għandek rata tat-tahbit tal-qalb vera baxxa jew li qed tonqos, jew jekk l-elettrokardjogramma juri anormalitajiet, jista' jkollok bżonn ta' monitoraġġ aktar fit-tul (għall-inqas għal sagħtejn oħra u x'aktarx għal matul il-lejl), sakemm jgħaddu dawn il-problemi. L-istess jista' japplika jekk tkun ser tkompli b'Fingolimod Mylan wara waqfien fit-trattament, u dan jiddependi kemm fuq kemm dam dan il-waqfien u wkoll kemm kont ilek tieħu Fingolimod Mylan qabel ma waqft.

Jekk għandek, jew tinsab f'riskju li jkollok, tahbit tal-qalb irregolari jew anormali, jekk l-elettrokardjogramma tiegħek mhuxnormali, jew jekk għandek mard tal-qalb jew insufficjenza tal-qalb, Fingolimod Mylan jista' ma jkunx tajjeb għalik.

Jekk għandek storja li tintilef minn sensik għal għarrieda jew tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, Fingolimod Mylan jista' ma jkunx adattat għalik. Se tkun evalwat minn kardjolgu (speċjalist tal-qalb) sabiex jagħtik parir kif għandek tibda t-trattament, inkluż monitoraġġ għal matul il-lejl.

Jekk qed tieħu medicini li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb, Fingolimod Mylan jaf ma jkunx adattat għalik. Ikollok bżonn tiġi evalwat minn kardjolgu, li se jiċċekkja jekk tistax tgħaddi għal medicina alternattiva li ma tnaqqasx ir-rata tat-tahbit tal-qalb tiegħek sabiex tkun tista' tieħu t-trattament b'Fingolimod Mylan. Jekk din il-bida hi impossibbli, il-kardjolgu se jagħtik parir dwar kif għandek tibda t-trattament b'Fingolimod Mylan, inkluż monitoraġġ għal matul il-lejl.

#### Jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ

Jekk qatt ma kellek il-ġidri r-riħ, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-immunità tiegħek kontra l-virus li jikkawżaha (il-virus tal-varicella zoster). Jekk m'intix protett kontra l-virus, jista' jkollok bżonn li titlaqqam qabel ma tibda tieħu l-kura b'Fingolimod Mylan. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tiegħek ikollu jibda l-kura xahar wara li jkun intemm il-kors shiħ ta' tilqim.

#### Infezzjonijiet

Fingolimod Mylan inaqqas l-ammont ta' ċelloli bojod fid-demm (b'mod partikulari l-ammont ta' limfoċiti). Iċ-ċelloli l-bojod fid-demm jiġġieldu l-infezzjonijiet. Waqt li qed tieħu din il-medicina (u sa xahrejn wara li tieqaf tieħdu), jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar malajr. Kull infezzjoni li jista' jkollok taf tiggrava. L-infezzjonijiet jistgħu jkunu gravi u li jheddulek ħajtek. Jekk taħseb li għandek infezzjoni, għandek id-deni, thossok qisu għandek l-influenza, għandek ħruq ta' Sant'Antnin jew għandek uġiġħ ta' ras kif ukoll għonqok iebes, thoss sensitività għad-dawl, dardir, raxx, u/jew konfużjoni jew aċċessjonijiet (fits) (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite u/jew enċefalite kkawżati minn infezzjoni fungali jew virali bil-herpes), ikkuntattja lit-tabib mill-ewwel, minħabba li tista' tkun haġa serja u ta' theddida għal ħajtek.

Jekk taħseb li l-SM tiegħek qed tmur għall-aġar (eż. thossok dgħajjef jew tibdil fil-viżta) jew jekk tinnota xi sintomi godda, kellek lit-tabib tiegħek mill-ewwel, minħabba li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' diżordni rari fil-moħħ ikkawżata minn infezzjoni msejħa lewkoenċefaloptija multifokali progressiva (PML). Il-PML hi kundizzjoni serja li tista' twassal għal diżabbiltà gravi jew mewt. It-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk jagħmillekx scan tal-MRI biex jevalwa din il-kundizzjoni u se jiddeciedi jekk għandekx bżonn tieqaf tieħu fingolimod.

Kienu rrapportati infezzjoni mill-*virus* tal-papilloma uman (HPV), displassija, felul u kancers relatati f'pazjenti ttrattati b'Fingolimod Mylan. It-tabib tiegħek se jikkunsidra jekk għandekx bżonn tilqim kontra l-HPV qabel ma tibda bit-trattament. Jekk inti mara, it-tabib tiegħek se jirrakkomanda wkoll *screening* tal-HPV.

#### Edima makulari

Qabel ma tibda Fingolimod Mylan, jekk għandek jew kellek diffikultajiet fil-vista jew sinjali oħrajn ta' nefħa fiż-żona ċentrali tal-vista (makula) fuq wara tal-ġhajn, infjammazzjoni jew infezzjoni tal-ġhajn (uveitis) jew dijabete, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jeżaminalek għajnejk.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jeżaminalek għajnejk bejn 3 u 4 xhur wara li tkun bdejt tieħu l-kura b'Fingolimod Mylan.

Il-makula hija zona żgħira fir-retina fuq wara tal-għajn li tippermettilek li tara l-forom, il-kuluri, u d-dettalji b'mod ċar u eżatt. Fingolimod Mylan jista' jwassal biex tintefaħ il-makula, kundizzjoni magħrufa bħala edima makulari. Din in-nefha normalment isseħħ fl-ewwel 4 xhur wara li tinbeda l-kura.

Il-probabbiltà li tiżviluppa edima makulari tiżdied jekk għandek id-**dijabete** jew jekk kellek infjammazzjoni tal-għajnejn imsejha uveitis. F'dawn il-każijiet it-tabib tiegħek ikun iridek tagħmel eżamijiet regolari tal-għajnejn biex jara jekk ikunx hemm edima makulari.

Jekk kellek edima makulari, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tieħu l-kura b'Fingolimod Mylan.

L-edima makulari tista' toħloq uħud mis-sintomi fil-vista li jseħħu waqt attakk tal-SM (newrite ottika). Qabel

dan, jaf ma kien hemm l-ebda sintomu. Kun ċert li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tara xi bidla fil-vista tiegħek.

It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jeżaminalek għajnejk, l-aktar jekk:

- tibda tara mċajpar jew tara d-dellijiet;
- tiżviluppa blind spot fiċ-ċentru tal-vista tiegħek;
- ikollok problemi biex tara l-kuluri jew id-dettall.

#### Testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Jekk għandek problemi gravi tal-fwied, m'għandekx tieħu Fingolimod Mylan. Jista' jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tiegħek. X'aktarx ma tinduna bl-ebda sintomu imma jekk tinnota li l-ġilda tiegħek qed tisfar jew jekk jisfar l-abjad ta' għajnejk, awrina skura b'mod mhux normali (ta' kulur kannella), uġiġh fin-naħa tal-lemin taż-żona tal-istonku tiegħek (addome), għeja, thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu jew dardir jew rimettar bla mistenni, **kellem lit-tabib tiegħek minnufih**.

Jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi wara li tibda Fingolimod Mylan, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.

Qabel, matul u wara l-kura, it-tabib tiegħek ser jitlob li jsirulek testijiet tad-demmm sabiex ikun jista' jara kif qed jaħdem il-fwied tiegħek. Jekk ir-riżultati tat-test tiegħek jindikaw problema bil-fwied tiegħek, jista' jkollok bżonn twaqqaf il-kura b'Fingolimod Mylan.

#### Pressjoni għolja

Minhabba li Fingolimod Mylan jikkawża zieda hafifa fil-prezzjoni tad-demmm, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jiċċekkja il-prezzjoni tad-demmm b'mod regolari.

#### Problemi fil-pulmun

Fingolimod Mylan għandu effett hafif fuq il-funzjoni tal-pulmun. Il-pazjenti li għandhom problemi gravi bil-pulmun jew li għandhom soġħla tipika ta' min ipejjep jaf ikollhom aktar ċans li jiżviluppaw effetti sekondarji.

#### Eżami tad-demmm

L-effett mixtieq tal-kura b'Fingolimod Mylan hu li jitnaqqas l-ammont ta' ċelloli bojod fid-demmm tiegħek. Dan normalment jerġa' lura għan-normal fi żmien xahrejn wara li titwaqqaf il-kura. Jekk għandek bżonn tagħmel testijiet tad-demmm, għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu din il-medicina. Inkella, jaf ma jkunx possibbli għat-tabib tiegħek li jifhem ir-riżultati tat-test u għal ċerti tipi ta' testijiet tad-demmm it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jieħu aktar demmm mis-soltu.

Qabel ma tibda tieħu Fingolimod Mylan, it-tabib tiegħek jikkonferma jekk għandekx biżżejjed ċelloli tad-demmm bojod fid-demmm tiegħek u jista' jkun irid jirrepeti kontroll regolament. Fil-każ li ma jkollokx biżżejjed ċelloli tad-demmm bojod, jista' jkollok twaqqaf il-kura.

### Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

Kondizzjoni msejha sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti b'SM ikkurati b'fingolimod. Sintomi jistgħu jinkludu bidu f'daqqa ta' uġiġh ta' ras qawwi, konfużjoni, aċċessjonijiet u bidliet fil-vista. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt il-kura tiegħek, għax tista' tkun haġa serja.

### Kanċer

Kienu rrapportati kanċers tal-ġilda minn pazjenti b'SM ittrattati b'fingolimod. Kellem lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tilmaħ xi boċoċ fil-ġilda (eż. boċoċ ileqqu donnhom perla), irqajja' jew feriti miftuħa li ma jfiqux fi żmien ftit ġimgħat. Is-sintomi ta' kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir anormali jew tibdiliet fit-tessut tal-ġilda (eż. għazez mhux tas-soltu) b'tibdil fil-lewn, għamla jew daqs maż-żmien. Qabel ma tibda Fingolimod Mylan, hu meħtieġ eżami tal-ġilda sabiex wieħed jiċċekkja jekk għandek xi boċoċ fil-ġilda. It-tabib tiegħek se jeżaminalek ukoll il-ġilda regolarment matul it-trattament. Jekk tiżviluppa problemi fil-ġilda tiegħek, it-tabib jista' jirreferik għand dermatologu, li wara li ssir konsulta jista' jiddeċiedi li hu importanti li jibqa' jarak fuq bażi regolari.

Kien irrappurtat tip ta' kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) f'pazjenti b'SM ittrattati b'fingolimod.

### Espożizzjoni għax-xemx u protezzjoni kontra x-xemx

Fingolimod idgħajjiflek is-sistema immuni. Dan iżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċer, b'mod partikulari kanċers tal-ġilda. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u fir-raġġi UV billi:

- tilbes hwejjeg protettivi xierqa.
- tapplika b'mod regolari krema għal kontra x-xemx bi grad għoli ta' protezzjoni mill-UV.

### Feriti mhux tas-soltu fil-moħħ b'rabta ma' rikaduta tal-SM

Kienu rrapportati każijiet rari ta' feriti kbar fil-moħħ li mhumiex tas-soltu minhabba rikaduta tal-SM f'pazjenti ttrattati b'fingolimod. F'każ ta' rikaduta gravi, it-tabib tiegħek se jikkunsidra li jagħmel MRI sabiex jevalwa din il-kundizzjoni u se jiddeċiedi jekk hemmx b'żonn li tieqaf tiehu t-trattament.

### Meta taqleb minn trattamenti oħrajn għal Fingolimod Mylan

It-tabib tiegħek jista' jaqilbek direttament minn interferon beta, glatiramer acetate jew dimethyl fumarate għal Fingolimod Mylan jekk ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' anormalitajiet ikkawżati mill-kura ta' qabel tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkollu b'żonn jgħamillek test tad-demmi sabiex jeskludi anormalitajiet bħal dawn. Wara li twaqqaf natalizumab inti jista' jkollok b'żonn tistenna minn 2-3 xhur qabel ma tibda kura b'Fingolimod Mylan. Biex taqleb minn teriflunomide, it-tabib tiegħek jista' jagħtik il-parir biex tistenna għal xi żmien jew biex tagħmel proċedura li thaffef l-eliminazzjoni. Jekk ingħatajt trattament b'alemtuzumab, hu meħtieġ li ssir evalwazzjoni ddettaljata mit-tabib u diskussjoni mat-tabib sabiex ikun deċiż jekk Fingolimod Mylan huwiex tajjeb għalik.

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Jekk jintuża waqt it-tqala, Fingolimod Mylan jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Qabel ma tibda t-trattament it-tabib tiegħek se jfissirlek ir-riskju u jitlobok tagħmel test tat-tqala sabiex ikun żgur li m'intix tqila. It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna li tispjegalek għala m'għandekx toħroġ tqila meta qed tiehu Fingolimod Mylan. Tispjegalek ukoll x'għandek tagħmel biex tevita li toħroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u sa xahrejn wara li jitwaqqaf it-trattament (ara s-sezzjoni "Tqala u treddiġh").

### SM li tmur għall-aġħar wara li jitwaqqaf it-trattament b'Fingolimod Mylan

Tiqafx tiehu din il-medicina jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk taħseb li l-SM tiegħek sejra għall-aġħar wara li tkun waqqaft it-trattament b'Fingolimod Mylan. Dan jista' jkun serju (ara "Jekk tieqaf tiehu Fingolimod Mylan" f'sezzjoni 3, u wkoll sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli").



## Anzjani

L-esperjenza b'fingolimod f' pazjenti anzjani 'l fuq minn 65 sena hija limitata. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tinkwieta b'xi haġa.

## Tfal u adolexxenti

Fingolimod Mylan mhuwiex maħsub biex jintuża fit-tfal taħt 1-10 snin minhabba li ma ġiex studjat f'pazjenti bi SM f'dan il-grupp ta' età.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imnizzla hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal u l-adolexxenti. It-tagħrif li ġej hu importanti b'mod partikulari għat-tfal u l-adolexxenti u dawk li jieħdu hsiebhom:

- Qabel ma tibda Fingolimod Mylan, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-qagħda tat-tilqim tiegħek. Jekk ma hadtx ċertu tilqimiet, jista' jkun meħtieġ li toħodhom qabel ma tibda tieħu din il-medicina.
- L-ewwel darba li tieħu Fingolimod Mylan, jew meta taqleb minn doża ta' 0.25 mg għal 0.5 mg kuljum, it-tabib tiegħek se jiċċekkja r-rata tal-qalb u t-taħbit tal-qalb tiegħek (ara "Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija) u ritmu irregolari ta' taħbit tal-qalb" hawn fuq).
- Jekk qabel kellek konvulzjonijiet jew aċċessjonijiet jew inkella inti u tieħu Fingolimod Mylan, għarraf lit-tabib tiegħek.
- Jekk issofri minn dipressjoni jew ansjetà jew jekk tħossok dipressat jew ansjuż inti u tieħu Fingolimod Mylan, għarraf lit-tabib tiegħek. Jaf ikollok bżonn li jiċċekkjawk aktar mill-qrib.

## Mediċini oħra u Fingolimod Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi medicina minn dawn li ġejjin:

- **Mediċini li jrażżnu jew jimmodulaw is-sistema immuni**, inkluż **mediċini oħrajn użati biex jikkuraw l-SM**, bħalma huma interferon beta, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide, dimethyl fumarate jew alemtuzumab. M'għandekx tuża Fingolimod Mylan flimkien ma' dawn il-mediċini minhabba li dan jista' jkabbar l-effett fuq is-sistema immuni (ara wkoll "Tihux Fingolimod Mylan").
- **Kortikosteroidi**, minhabba l-possibbiltà ta' effett miżjud fuq is-sistema immuni.
- **Tilqim**. Jekk għandek bżonn tirċievi tilqima, l-ewwel fittex parir mingħand it-tabib tiegħek. Matul u sal-ewwel xahrejn wara li tingħata l-kura b'Fingolimod Mylan, m'għandekx tirċievi ċertu tip ta' tilqim (tilqimiet hajjin attenwati) minhabba li dan jista' jwassal għal infezzjonijiet li suppost kellu jipprevenihom. Tilqimiet oħrajn jafu ma jahdmux tajjeb bhas-soltu jekk jingħataw matul dan iż-żmien.
- **Mediċini li jnaqqsu r-rata tat-taħbit tal-qalb** (eżempju l-imblukkaturi beta, bħal ma huwa atenolol). L-użu ta' Fingolimod Mylan flimkien ma' dawn il-mediċini jista' jkabbar l-effett fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb fl-ewwel granet wara li jinbeda t-trattament.
- **Mediċini minhabba taħbit irregolari tal-qalb**, bħalma huma quinidine, disopyramide, amiodarone jew sotalol. M'għandekx tuża Fingolimod Mylan jekk qed tieħu dawn il-mediċini minhabba li dan jista' jkabbar l-effett fuq it-taħbit irregolari tal-qalb (ara wkoll "Tihux Fingolimod Mylan").
- **Mediċini oħra:**
  - impedituri ta' protease, anti-infettivi bħal ma huma ketoconazole, antifungali azole, clarithromycin jew telithromycin.
  - carbamazepine, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, efavirenz jew St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) (possibbiltà ta' riskju li titnaqqas l-effikaċja ta' Fingolimod Mylan).

## Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

## Tqala

Tużax Fingolimod Mylan waqt it-tqala, jekk qed tippjova toħroġ tqila jew inti mara li tista' toħroġ

tqila u m'intix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Jekk din il-mediċina jintuża waqt it-tqala, hemm riskju li ssir ħsara lit-tarbija fil-ġuf. Ir-rata ta' malformazzjonijiet kongenitali osservati fi trabi esposti għal fingolimod matul it-tqala hi ta' madwar darbtejn aktar mir-rata osservata fil-popolazzjoni ġenerali (li fihom ir-rata ta' malformazzjonijiet kongenitali hi ta' madwar 2-3%). L-aktar malformazzjonijiet frekwenti rrappurtati kienu jinkludu malformazzjonijiet kardijaċi, renali u muskoluskelettriċi.

Għaldaqstant, jekk inti mara li tista' toħroġ tqila:

- qabel ma tibda kura b'Fingolimod Mylan it-tabib tiegħek se jgħarrfek dwar ir-riskju għat-tarbija fil-ġuf u jistaqsiq biex tagħmel test tat-tqala sabiex jaċċerta ruħu li mintix tqila,
- u,
- trid tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li qed tiehu din il-mediċina u sa xahrejn wara li tkun waqft tiehdu biex tevita li toħroġ tqila. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

It-tabib tiegħek se jagħtik kartuna li tispjegalek għala m'għandekx toħroġ tqila meta qed tiehu Fingolimod Mylan.

**Jekk toħroġ tqila inti u tiehu Fingolimod Mylan, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.** It-tabib tiegħek se jiddeċiedi sabiex twaqqaf it-trattament (ara "Jekk tieqaf tiehu Fingolimod Mylan" f' sezzjoni 3, u wkoll sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli"). Se jitwettaq monitoraġġ speċjalizzat qabel ma twelled.

#### Treddiġh

**M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu Fingolimod Mylan.** Jista' jgħaddi mill-ħalib tal-omm u hemm ir-riskju ta' effetti sekondarji serji għat-tarbija tiegħek.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

It-tabib tiegħek jgħidlek jekk il-marda tiegħek tippermettilekx li ssuq vetturi, inkluż rota, u li thaddem magni bla periklu. Fingolimod Mylan mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

Madankollu, fil-bidu tal-kura ikollok toqgħod fil-klinika tat-tabib jew fl-isptar għal 6 sigħat wara li tiehu l-ewwel doża ta' din il-mediċina. Il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni taf tixxeċkel matul u jista' jkun anke wara dan il-perjodu ta' żmien.

### **3. Kif għandek tiehu Fingolimod Mylan**

Il-kura b'Fingolimod Mylan se tkun sorvejlata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-isklerożi multipla.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

#### **Adulti**

**Id-doża hija ta' kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum.**

#### **Tfal u adolexxenti (minn 10 snin 'il fuq)**

**Id-doża tiddependi mill-piż tal-individwu:**

- *Tfal u adolexxenti li jiżnu daqs 40 kg jew anqas:* kapsula waħda ta' 0.25 mg kuljum.
- *Tfal u adolexxenti li jiżnu aktar minn 40 kg:* kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum.

Tfal u adolexxenti li jibdeu b'kapsula waħda ta' 0.25 mg kuljum u wara jilhqu piż stabbli li jaqbeż l-40 kg se jkunu mgħarrfa mit-tabib tagħhom sabiex jaqilbu għal kapsula waħda ta' 0.5 mg kuljum. F'dan il-każ, huwa rakkomandat li jkun hemm l-istess perjodu ta' osservazzjoni bħal meta tingħata l-

ewwel doża.

Fingolimod Mylan huwa disponibbli biss bhala kapsuli ibsin ta' 0.5 mg li mhumiex xierqa għal tfal u adolexxenti b'piż tal-ġisem ta' 40 kg jew inqas.

Hemm mediċini oħra li fihom fingolimod li huma disponibbli fil-qawwa ta' 0.25 mg.

Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tehux aktar mid-doża rrakkomandata.

Fingolimod Mylan hu biss għal użu orali.

Hu Fingolimod Mylan darba kuljum ma' tazza ilma. Il-kapsuli għandhom dejjem jinbelgħu shaħ, mingħajr ma jinfethu. Tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel jew le.

Jekk tieħu Fingolimod Mylan kuljum fl-istess hin jgħinek tiftakar meta għandek tieħu l-mediċina tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tieħu din il-mediċina, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tieħu Fingolimod Mylan aktar milli suppost**

Jekk ħadt wisq, kellew lit-tabib tiegħek minnufih.

#### **Jekk tinsa tieħu Fingolimod Mylan**

Jekk ilek tieħu din il-mediċina għal inqas minn xahar u tinsa tieħu doża waħda għal ġurnata shiħa, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu d-doża li jmiss. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżommok taħt osservazzjoni dak il-ħin li tieħu d-doża li jmiss.

Jekk ilek tieħu Fingolimod Mylan għal mill-inqas xahar u nsejt tieħu t-trattament tiegħek għal aktar minn ġimagħtejn, kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu d-doża li jmiss. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jżommok taħt osservazzjoni dak il-ħin li tieħu d-doża li jmiss. Madanakollu, jekk insejt tieħu l-mediċina tiegħek sa ġimagħtejn, tista' tieħu d-doża li jmiss skont kif suppost.

Qatt m'għandek tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Fingolimod Mylan**

Tiqafx tieħu din il-mediċina jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek l-ewwel.

Fingolimod Mylan jibqa' fid-demmi tiegħek sa xahrejn wara li tieqaf tieħdu. L-ammont ta' ċelloli bojod fid-demmi tiegħek (l-ammont ta' limfoċiti) jista' jibqa' wkoll baxx matul dan iż-żmien u l-effetti sekondarji deskritti f'dan il-fuljett jistgħu xorta jsehħu. Wara li twaqqaf din il-mediċina inti jista' jkollok bżonn tistenna bejn 6-8 ġimgħat qabel ma tibda kura ġdida għall-iSM.

Jekk ikollok bżonn terġa' tibda Fingolimod Mylan aktar minn ġimagħtejn wara li tkun waqft tieħdu, l-effett fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb li jidher normalment meta tinbeda l-kura għall-ewwel darba jista' jerga' jsehħ u jkollok bżonn tinzamm għall-osservazzjoni fil-klinika tat-tabib sabiex tkun tista' terġa' tibda t-trattament. Tibdiex tieħu din il-mediċina wara li twaqqfu għal aktar minn ġimagħtejn mingħajr ma tieħu parir mingħand it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn li jiċċekkjak wara li jitwaqqaf Fingolimod Mylan u kif. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk taħseb li l-iSM tiegħek sejra għall-aħjar wara li tkun waqft it-trattament. Dan jaf ikun serju.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu jew isiru gravi

**Komuni** (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Tisgħol bi mħat, skumdità fis-sider, deni (sinjali ta' disturbi fil-pulmun)
- Infezzjoni bil-virus tal-herpes (hruq ta' Sant'Antnin jew herpes zoster) b'sintomi bħalma huma nfafet, hruq, ħakk jew uġiġh fil-ġilda, tipikament fil-parti ta' fuq tal-ġisem jew fil-wiċċ. Sintomi oħrajn jistgħu jkunu deni u dgħufija fil-bidu nett tal-infezzjoni, segwiti b'nemnim, ħakk jew irqajja' ħomor b'uġiġh qawwi
- Rata baxxa tat-taħbit tal-qalb (bradikardija), rittmu irregolari ta' taħbit tal-qalb
- Tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ karċinoma taċ-ċellula bażali (BCC) li ta' spiss jidher bħala boċċa donnha perla, għalkemm jista' jkollu wkoll forom oħrajn
- Hu magħruf li d-dipressjoni u l-ansjetà jseħħu b'aktar frekwenza fost il-popolazzjoni b'SM u ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'fingolimod
- Telf ta' piż

**Mhux komuni** (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 100)

- Pnewmonja b'sintomi bħal deni, sogħla, diffikultà fin-nifs
- Edima makulari (nefha taż-zona ċentrali tal-vista tar-retina fuq wara tal-għajjn) b'sintomi bħalma huma dellijiet jew blind spot fiċ-ċentru tal-vista, vista mċajpra, problemi biex tara l-kuluri jew id-dettalji
- Tnaqqis fl-ammont ta' plejtlits li jzid ir-riskju ta' fsada jew tbengil
- Melanoma malinna (tip ta' kanċer tal-ġilda li normalment jiżviluppa minn għazza mhux tas-soltu). Sinjali possibbli ta' melanoma jinkludu għazez li jistgħu jbiddu d-daqs, l-għamla, l-elevazzjoni jew il-lewn maż-żmien, jew għazez ġodda. L-għazez jistgħu jikluk, inixxu d-demmi jew jiżviluppaw f'ulċeri
- Konvulżjoni, aċċessjonijiet (aktar frekwenti fit-tfal u l-adolesxenti milli fl-adulti)

**Rari** (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000)

- Kundizzjoni msejjaħ sindrom tal-enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES). Is-sintomi jistgħu jinkludu bidu f'daqqa ta' uġiġh ta' ras qawwi, konfużjoni, aċċessjonijiet u/jew disturbi fil-vista
- Limfoma (tip ta' kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika)
- Karċinoma taċ-ċellula skwamoża: tip ta' kanċer tal-ġilda li jista' jwassal għal boċċa ħamra iebes, ferita bil-qoxra, jew ferita ġdida fuq ferita li diġà teżisti

**Rari ħafna** (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 10,000)

- Anomalija elettrokardjogramma (inverżjoni tal-mewġa T)
- Tumor relatat ma' infezzjoni bil-virus 8 tal-epatite uman (sarkoma ta' Kaposi)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Reazzjonijiet allergiċi, inkluż sintomi ta' raxx jew ħorriqija bil-ħakk, nefha fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-wiċċ, li aktar hemm ċans li jiġru dakinhar li jinbeda t-trattament b'Fingolimod Mylan
- Sinjali ta' mard tal-fwied (inkluż insuffiċjenza tal-fwied), bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra), dardir jew rimettar, uġiġh fin-naħa tal-lemin taż-zona tal-istonku tiegħek (addome), awrina skura (ta' kulur kannella), thossok inqas bil-ġuħ mis-soltu, gheja u testijiet li juru funzjoni mhux normali tal-fwied. F'numru żgħir ħafna ta' każijiet, l-insuffiċjenza tal-fwied wasslet għal trapjant tal-fwied.
- Riskju ta' infezzjoni rari fil-moħħ imsejjaħ lewkoenċefalopatija multifokali (PML). Is-sintomi tal-PML jistgħu jkunu l-istess bħal dawk ta' meta jkollok rikaduta tal-SM. Is-sintomi jistgħu wkoll ifiġġu mingħajr ma tintebaħ inti stess, bħal tibdiliet fil-burdata jew l-imġiba, problemi ta' memorja, diffikultajiet fit-taħdit u l-komunikazzjoni, li t-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jinvestiga aktar sabiex jeskludi l-PML. Għaldaqstant, jekk taħseb li l-SM tiegħek qiegħda taggrava jew jekk inti jew xi hadd qrib tiegħek jinnota xi sintomi ġodda jew mhux tas-soltu, hu

importanti hafna li tkellem lit-tabib tieghek minnufih

- Infezzjonijiet kriptokokkali (tip ta' infezzjoni fungali), inkluż meningite kriptokokkali b'sintomi bħalma huma uġiġh ta' ras filwaqt li thoss għonqok jibbies, sensitività għad-dawl, dardir u/jew konfużjoni
- Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda). Sinjali possibbli tal-karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel jinkludu boċċa mingħajr uġiġh lewn il-ġilda jew ħamra fil-blu, hafna drabi fuq il-wieċ, ir-ras jew l-għonq. Il-karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel tista' wkoll tidher bħala boċċa jew massa iebes mingħajr uġiġh. Espożizzjoni fit-tul għax-xemx u sistema immuna dgħajfa jistgħu jaffettwaw ir-riskju li tiżviluppa karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel
- Wara li jitwaqqaf it-trattament b'Fingolimod Mylan, is-sintomi tal-SM jistgħu jerġgħu jfeġġu u jaf ikunu aghar minn kif kienu qabel it-trattament jew waqtu
- Forma ta' anemija awtoimmuni (tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demmm) fejn iċ-ċelluli l-ħomor tad-demmm jinqerdu (anemija emolitika awtoimmuni).

Jekk inti tesperjenza kwalunkwe wiehed minn dawn, **għid lit-tabib tieghek minnufih.**

#### Effetti sekondarji oħrajn

**Komuni hafna** (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda f'kull 10)

- Infezzjoni mill-virus tal-influwenza b'sintomi bħalma huma għeja, tkexkix ta' bard, grieżem ħomor, uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli, deni
- Sensazzjoni ta' pressjoni jew uġiġh fil-ħaddejn u fil-moħħ (sinozite)
- Uġiġh ta' ras
- Dijarea
- Uġiġh fid-dahar
- Test tad-demmm juri livelli għolja tal-enzimi tal-fwied
- Sogħla

**Komuni** (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

- Ħżież, infezzjonijiet fungali tal-ġilda (tinea versicolor)
- Sturdament
- Uġiġh ta' ras qawwi akkumpanjat normalment b'dardir, rimettar u sensitività għad-dawl (emigranja)
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfoċiti, lewkoċiti)
- Dgħufija
- Raxx aħmar u jaħraq li jġiegħlek tħokk (ekzema)
- Ħakk
- Żieda fil-livell ta' xaħam (trigliceridi) fid-demmm
- Telf ta' xagħar
- Qtuġh ta' nifs
- Dipressjoni
- Vista mċajpra (ara wkoll it-taqsimu dwar l-edima makulari taħt "Uhud mill-effetti sekondarji jistgħu jkunu jew isiru gravi")
- Pressjoni għolja (Fingolimod Mylan jista' jikkawża żieda ħafifa fil-pressjoni tad-demmm)
- Uġiġh fil-muskoli
- Uġiġh fil-ġogi

**Mhux komuni** (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 100)

- Livell baxx ta' ċerti tipi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofils)
- Burdata dipressa
- Dardir

**Rari** (tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000)

- Kanċer tas-sistema limfatika (limfoma)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

- Nefha periferali

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek**

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Fingolimod Mylan**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett hu mqatta' jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Fingolimod Mylan**

- Is-sustanza attiva hi fingolimod. Kull kapsula fiha 0.5 mg fingolimod (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Il-kontenut tal-kapsula: diidrat tal-fosfat tal-idroġenu tal-kalċju, glicina, silica kollojdali anidruż u stearat tal-manjeżju.
  - Il-qafas tal-kapsula: ġelatina, diossidu tat-titanju (E171), ossidu tal-ħadid isfar (E172) u ossidu tal-ħadid aħmar (E172).
  - Il-linka għall-istampar: xellak (E904), glikol tal-propilen (E1520), ossidu tal-ħadid iswed (E172) u idrossidu tal-potassju.

### **Kif jidher Fingolimod Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Kapsula iebša b'għatu kannela fl-oranġjo opak u qafas abjad opak, stampat b'"MYLAN" fuq "FD 0.5" b'linka sewda kemm fuq l-għatu kif ukoll fuq il-qafas.

Il-kapsuli Fingolimod Mylan ta' 0.5 mg huma disponibbli f':

Pakketti bil-folji li fihom 28, 30, 84 jew 98 kapsula iebša

Pakketti ta' ħafna li jikkonsistu fi 3 kartuni, li kull waħda fiha 28 kapsula iebša

Pakketti bil-kalendarju li fihom 28 jew 84 kapsula iebša

Pakketti b'folji li fihom 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 jew 98 x 1 kapsuli ibsin ta' doża waħda

Pakketti tal-flixxun li fihom 90 jew 100 kapsula iebša

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Mylan Ireland Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, l-Irlanda.

### **Manifattur(i)**

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, L-Ungerija

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

**Suomi/Finland**

Viatriis OY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: + 46 (0)8630 19 00

**Renju Unit (Irlanda ta' Fuq)**

Mylan IRE Healthcare Limited

+353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.