

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreto).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Tapa opaca de color marrón anaranjado y cuerpo opaco de color blanco, con la impresión "MYLAN" sobre "FD 0.5" con tinta negra en la tapa y el cuerpo. Dimensiones: aproximadamente 16 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Fingolimod Mylan está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años y en adelante:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento [lavado], ver secciones 4.4 y 5.1).

o

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en esclerosis múltiple.

Posología

En adultos, la dosis recomendada de fingolimod es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

En pacientes pediátricos (de 10 años y en adelante), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg: una cápsula de 0,25 mg por vía oral una vez al día.
- Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.

A los pacientes pediátricos que empiezan el tratamiento con cápsulas de 0,25 mg y posteriormente alcanzan un peso estable superior a 40 kg se les debe cambiar a cápsulas de 0,5 mg.

Cuando se cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda repetir la misma monitorización de la primera dosis, como al inicio del tratamiento.

Fingolimod Mylan no está disponible en la concentración de 0,25 mg. Para esta dosis deben emplearse otros medicamentos disponibles en el mercado que contengan fingolimod.

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

- Un día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- Más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Más de 2 semanas después de un mes de tratamiento.

Si la interrupción del tratamiento es de duración inferior a la descrita, el tratamiento debe continuarse con la siguiente dosis según lo prescrito (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Fingolimod Mylan debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 o más años de edad debido a que no se dispone de suficientes datos de eficacia y seguridad (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal en los ensayos fundamentales de esclerosis múltiple. En base a los estudios de farmacología clínica, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Fingolimod Mylan no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). Aunque no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en estos pacientes debe tenerse precaución durante el inicio de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de fingolimod en niños menores de 10 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Fingolimod Mylan se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome de inmunodeficiencia.
- Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
- Procesos cancerígenos activos.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

- Pacientes que en los 6 meses previos hayan tenido infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario del paciente), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA) (ver sección 4.4).
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III (ver sección 4.4).
- Pacientes con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos (ver sección 4.4).
- Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 ms (ver sección 4.4).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular, incluyendo la aparición de notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, y que se resolvieron espontáneamente (ver secciones 4.8 y 5.1).

Después de la primera dosis, la disminución del ritmo cardíaco empieza durante la primera hora y alcanza el valor máximo dentro de las primeras 6 horas. Este efecto post-dosificación persiste a lo largo de los siguientes días, aunque normalmente de alcance más moderado, y se reduce a lo largo de las siguientes semanas. Con la administración continuada, de media el ritmo cardíaco vuelve hacia valores basales en aproximadamente un mes. No obstante, algunos pacientes pueden no volver al ritmo cardíaco basal al final del primer mes. Las anomalías en la conducción fueron típicamente transitorias y asintomáticas. Normalmente no requieren tratamiento y se resuelven durante las primeras 24 horas de tratamiento. Si es necesario, la disminución del ritmo cardíaco inducido por fingolimod puede ser revertida por dosis parenterales de atropina o isoprenalina.

A todos los pacientes se les debe realizar un electrocardiograma (ECG) y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de Fingolimod Mylan y trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un periodo de 6 horas, con el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.

Si aparecen síntomas post-administración relacionados con bradiarritmia, deben iniciarse las medidas adecuadas en cada caso y monitorizar al paciente hasta que los síntomas hayan desaparecido. Si un paciente requiere intervención farmacológica durante la monitorización de la primera dosis, se debe establecer la monitorización del paciente durante toda la noche en un centro médico y la monitorización de la primera dosis debe repetirse después de la segunda dosis de Fingolimod Mylan.

Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento (que sugiere que el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón todavía no se ha manifestado), se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardíaca aumente de nuevo. Adicionalmente, si después de las 6 horas, la frecuencia cardíaca es < 45 lpm en adultos, < 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o < 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años hasta menores de 12 años, o el ECG muestra la aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior, o un intervalo QTc ≥ 500 ms, la monitorización se debe prolongar (al menos durante toda la noche), y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización (al menos durante toda la noche).

Con la reanudación del tratamiento con fingolimod pueden repetirse los efectos en el ritmo cardíaco y la conducción auriculoventricular dependiendo de la duración de la interrupción y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento. Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis, de la misma forma que con el inicio del tratamiento, cuando se interrumpa el tratamiento (ver sección 4.2).

Se han notificado casos muy raros de inversión de la onda T en pacientes adultos tratados con fingolimod. En el caso de inversión de la onda T, el médico debe asegurar que no existen signos ni síntomas de isquemia miocárdica asociada. Si hay sospecha de isquemia miocárdica, se recomienda consultar con un cardiólogo.

Debido al riesgo de alteraciones del ritmo graves o de bradicardia significativa, Fingolimod Mylan no debe utilizarse en pacientes con bloqueo cardíaco sinoauricular, antecedentes de bradicardia sintomática, síncope recurrente o paro cardíaco, o en pacientes con prolongación significativa de QT (QTc > 470 ms [mujeres adultas], QTc > 460 ms [niñas] o > 450 ms [hombres adultos y niños]), hipertensión no controlada o apnea del sueño grave (ver también sección 4.3). En estos pacientes, solo se debe considerar el tratamiento con este medicamento si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales, y antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos para el inicio del tratamiento se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también la sección 4.5).

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con arritmias que requieren tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (p. ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej. amiodarona, sotalol). Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III en pacientes con bradicardia se han asociado con casos de taquicardia ventricular tipo torsade de pointes (ver sección 4.3).

En pacientes que reciben tratamiento concomitante con betabloqueantes, antagonistas del canal de calcio que disminuyen el ritmo cardíaco (tales como verapamilo o diltiazem) u otras sustancias que pueden disminuir el ritmo cardíaco (p. ej. ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina) la experiencia con fingolimod es limitada. Dado que el inicio del tratamiento con fingolimod también se asocia con una disminución de la frecuencia cardíaca (ver también sección 4.8 Bradiarritmia) el uso concomitante de estas sustancias durante el inicio del tratamiento puede asociarse con bradicardia grave y bloqueo cardíaco. El tratamiento con Fingolimod Mylan no debe iniciarse en pacientes que actualmente están en tratamiento con estas sustancias (ver también sección 4.5), debido al efecto añadido potencial sobre el ritmo cardíaco. En estos pacientes, el tratamiento con fingolimod solo se debe considerar si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Si se considera el tratamiento, antes del inicio del tratamiento se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco. Si el tratamiento que disminuye el ritmo cardíaco no puede ser interrumpido, se debe pedir el consejo del cardiólogo para determinar la monitorización adecuada de la primera dosis. Se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche (ver también sección 4.5).

Intervalo QT

En un amplio estudio con dosis de 1,25 o 2,5 mg de fingolimod sobre el intervalo QT en el estado estacionario, el tratamiento produjo una prolongación del QTcI cuando todavía persistía el efecto cronótropo negativo del fármaco, con el límite superior del intervalo de confianza del 90 % inferior o igual a 13,0 ms. No se observa una correlación entre la dosis o exposición y el efecto del fingolimod y la prolongación del QTcI. El tratamiento no se asoció con una señal persistente de un aumento de incidencia de valores atípicos del QTcI, ya fuese este absoluto o relativo con respecto al inicio.

Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. En los ensayos en esclerosis múltiple, no se han observado efectos clínicamente relevantes en la prolongación del intervalo QTc pero los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Es preferible evitar los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc en los pacientes con

factores de riesgo relevantes, por ejemplo, hipocalemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Efectos inmunosupresores

Fingolimod posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumentos del riesgo de desarrollar linfomas y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso (ver también sección 4.4 "Infecciones" y "Neoplasias cutáneas" y sección 4.8 "Linfomas").

Infecciones

Un efecto farmacodinámico importante de fingolimod es la reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos a un 20 - 30 % de los valores basales. Esto se debe al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfáticos (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo (CSC) (p. ej., dentro de un periodo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior). Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica a los 3 meses y posteriormente al menos de forma anual, y cuando existan signos de infección. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$.

El inicio del tratamiento con Fingolimod Mylan debe posponerse en pacientes con infección activa grave hasta su resolución.

Los efectos de Fingolimod Mylan sobre el sistema inmune pueden aumentar el riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.8). En los pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento, se debe realizar un diagnóstico efectivo y se deben utilizar estrategias terapéuticas efectivas. En la evaluación de un paciente con sospecha de una infección que puede ser grave, se debe considerar la derivación a un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones. Durante el tratamiento, los pacientes deben ser entrenados para notificar de inmediato a su médico síntomas de infección.

Si un paciente desarrolla una infección grave se debe considerar la suspensión de Fingolimod Mylan y antes de reiniciar el tratamiento se debe considerar la evaluación beneficio-riesgo.

La eliminación de fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta dos meses y por consiguiente la vigilancia de las infecciones debe continuar durante este periodo. Se debe instruir a los pacientes para la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Infección por el virus del herpes

Ha habido casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por los virus herpes simple y varicela zóster en cualquier momento del tratamiento con fingolimod. En el caso que se presente encefalitis, meningitis o meningoencefalitis por herpes, se debe suspender el tratamiento y administrar el tratamiento adecuado para la respectiva infección.

Debe evaluarse la inmunidad frente a varicela de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan. Se recomienda que aquellos pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o que no hayan completado la vacunación antivariólica se sometan a una prueba de anticuerpos frente al virus varicela zóster (VVZ) antes de comenzar el tratamiento con fingolimod. Para los pacientes que no presenten anticuerpos, se recomienda seguir un ciclo de

vacunación completo antes de ser tratados con este medicamento (ver sección 4.8). El inicio del tratamiento con fingolimod se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance su efecto máximo.

Meningitis criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (una infección fúngica), a veces mortal, en la experiencia poscomercialización después de aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con una meningitis criptocócica (p. ej. dolor de cabeza acompañado por cambios mentales tales como confusión, alucinaciones y cambios en la personalidad) deben someterse a una evaluación diagnóstica rápidamente. Si se diagnostica una meningitis criptocócica, se debe suspender el tratamiento con fingolimod e iniciar un tratamiento adecuado. En el caso que esté justificado reiniciar el tratamiento con fingolimod, se debe realizar una consulta multidisciplinar (p. ej. a un especialista en enfermedades infecciosas).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se ha notificado LMP durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización (ver sección 4.8). Es una infección oportunista causada por el virus de John Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Se han observado casos de LMP después de aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento en monoterapia sin exposición previa a natalizumab. Aunque el riesgo esperado parece aumentar con la exposición acumulativa a lo largo del tiempo, se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Además se han observado casos de LMP en pacientes que habían sido tratados previamente con natalizumab, cuya asociación con la LMP es conocida. La LMP solo puede ocurrir en presencia de una infección por el VJC. Si se realiza una prueba de detección de VJC, se debe tener en cuenta que no se ha estudiado la influencia de la linfopenia sobre la precisión de la determinación de anticuerpos anti-VJC en pacientes tratados con fingolimod. También cabe destacar que un resultado negativo en el análisis de anticuerpos anti-VJC no excluye la posibilidad de una infección por VJC posterior. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Los hallazgos de una RM pueden ser evidentes antes de que aparezcan los signos o síntomas clínicos. Durante las RM rutinarias (de conformidad con las recomendaciones nacionales y locales), los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Se han notificado casos de LMP asintomática basados en los resultados de la RM y ADN VJC positivo en el líquido cefalorraquídeo en pacientes tratados con fingolimod. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento hasta que se haya descartado una LMP.

Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Se ha notificado infección por el VPH incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3 - 4 meses de tratamiento, en el 0,5 % de los pacientes tratados con fingolimod 0,5 mg (ver sección 4.8). También se recomienda una evaluación oftalmológica 3 - 4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor riesgo de desarrollar edema macular (ver sección 4.8). Fingolimod no se ha estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus concomitante. Se recomienda que a los pacientes de esclerosis múltiple

y que también presenten diabetes mellitus o tengan antecedentes de uveítis se les realice una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento en pacientes con edema macular. Si un paciente desarrolla edema macular se recomienda interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan. La decisión de reiniciar o no el tratamiento después de la resolución del edema macular debe evaluarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente en particular.

Daño hepático

En pacientes con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, se han descrito incrementos de las enzimas hepáticas, en particular, la alanina aminotransferasa (ALT) pero también la gamma-glutamyltransferasa (GGT) y la aspartato transaminasa (AST). También se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado y daño hepático clínicamente significativo. Los signos de daño hepático, incluyendo niveles séricos de enzimas hepáticas notablemente elevados y aumento de la bilirrubina total, se han presentado tan pronto como desde diez días después de la primera dosis y también se han notificado tras el uso prolongado. En los ensayos clínicos, en el 8,0 % de los pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg la ALT se incrementó 3 o más veces el límite superior normal (LSN) comparado con el 1,9 % de los pacientes del grupo placebo. Incrementos de 5 veces el LSN ocurrieron en el 1,8 % de los pacientes que recibían fingolimod y en el 0,9 % de pacientes que recibían placebo. En los ensayos clínicos, el tratamiento con fingolimod se interrumpió si el incremento excedía de más de 5 veces el LSN. En algunos pacientes, con la reexposición se observó la reaparición del incremento de las transaminasas hepáticas, lo que apoya una relación con fingolimod. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de transaminasas séricas volvió a la normalidad en aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento.

Fingolimod no se ha estudiado en pacientes con daño hepático preexistente grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección 4.3).

En pacientes con hepatitis viral activa, el inicio del tratamiento debe ser demorado hasta su resolución, debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p. ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica se deben controlar a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y a partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento se debe suspender en el caso de niveles de transaminasas hepáticas a partir de 5 veces el LSN o a partir de 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con fingolimod se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

En pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de disfunción hepática, tales como náuseas de origen desconocido, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, se debe realizar lo antes posible un control de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina y si se confirma daño hepático significativo se debe interrumpir el tratamiento.

No se debe reanudar el tratamiento a menos que se pueda establecer una etiología distinta justificada para los signos y síntomas de daño hepático.

A pesar de que no existen datos para establecer aquellos pacientes con enfermedad hepática preexistente que tienen mayor riesgo de desarrollar elevaciones en las pruebas de función hepática con

el uso de fingolimod, debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Efectos en la presión arterial

Los pacientes con hipertensión no controlada mediante medicación fueron excluidos para la participación en los ensayos clínicos previos a la comercialización y debe tenerse precaución si los pacientes con hipertensión no controlada son tratados con Fingolimod Mylan.

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple (EM), fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mmHg de la presión diastólica manifestado aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento, y este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el ensayo clínico controlado con placebo de dos años de duración, se notificó hipertensión en el 6,5 % de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3 % de los pacientes que recibían placebo. Por tanto, la presión arterial se debe controlar de forma regular durante el tratamiento.

Efectos respiratorios

Con el tratamiento con fingolimod, en el mes 1 se observaron leves disminuciones dosis dependientes en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección 4.8).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han descrito casos raros de SEPR a la dosis de 0,5 mg tanto en ensayos clínicos como en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.8). Los síntomas notificados incluyen un inicio repentino de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, estado mental alterado, trastornos visuales y convulsiones. Los síntomas del SEPR son normalmente reversibles pero pueden derivar hacia un infarto isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede acarrear secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha un SEPR, debe interrumpirse el tratamiento con Fingolimod Mylan.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapia inmunomoduladora

No se han llevado a cabo ensayos para evaluar la eficacia y seguridad de fingolimod cuando se cambia a los pacientes en tratamiento con teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod. Cuando se cambia a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a fingolimod, se debe tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción de la otra terapia para evitar un efecto inmune aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda disponer de un CSC antes de iniciar Fingolimod Mylan para comprobar que se han resuelto los efectos inmunes de la terapia anterior (p. ej., citopenia).

En general, se puede iniciar Fingolimod Mylan inmediatamente después de la interrupción de interferón o acetato de glatiramero.

El periodo de aclaramiento (lavado) de dimetilfumarato debe ser suficiente para la recuperación del CSC antes de iniciar el tratamiento.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la eliminación normalmente es de hasta 2 - 3 meses después de la interrupción. Teriflunomida en plasma también se elimina lentamente. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda un procedimiento de aclaramiento (lavado) acelerado tal y como se define en la ficha técnica de teriflunomida o un periodo de aclaramiento (lavado) alternativo de duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial precaución a los potenciales

efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de natalizumab o teriflunomida a fingolimod.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores más pronunciados y prolongados. Dado que la duración de estos efectos se desconoce, no se recomienda iniciar el tratamiento con fingolimod tras alemtuzumab a menos que los beneficios de dicho tratamiento claramente superasen los riesgos para el paciente.

La decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada se debe tener en cuenta tras una cuidadosa consideración.

Tratamiento concomitante con inductores potentes de CYP450

Se debe usar con precaución la combinación de fingolimod con inductores potentes de CYP450. No se recomienda la administración concomitante con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

Procesos cancerígenos

Procesos cancerígenos cutáneos

Se han notificado casos de carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel, en pacientes que estaban recibiendo fingolimod (ver sección 4.8). Se requiere un seguimiento de las lesiones de la piel y se recomienda una evaluación médica de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. En el caso que se detecten lesiones dudosas, se debe derivar al paciente a un dermatólogo.

Debido al riesgo potencial de neoplasias cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con fingolimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Linfomas

En los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización ha habido casos de linfoma (ver sección 4.8). Los casos notificados fueron de naturaleza heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, incluyendo linfomas de células B y células T. Se han observado casos de linfoma de células T cutáneo (micosis fungoide). También se ha observado un caso mortal de linfoma de células B positivo para el virus Epstein-Barr (EBV). Ante la sospecha de un linfoma, se debe interrumpir el tratamiento.

Mujeres en edad fértil

Debido al riesgo para el feto, fingolimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo. Antes de iniciar el tratamiento las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un test de embarazo con resultado negativo y deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.3, 4.6 y la información incluida en los materiales informativos).

Lesiones tumefactas

En la experiencia poscomercialización se notificaron casos raros de lesiones tumefactas asociadas a brotes de la EM. En el caso de brotes graves, se debe realizar una RM con el fin de descartar lesiones tumefactas. Teniendo en consideración los beneficios y riesgos individuales, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.

Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con fingolimod

Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con fingolimod. Esto se ha observado generalmente en periodos de 12 semanas tras suspender el tratamiento con fingolimod, pero también se ha notificado en periodos de hasta 24 semanas tras la interrupción del tratamiento. Por ello se debe tener precaución cuando se interrumpe el tratamiento. En el caso que se considere necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada y se debe hacer un seguimiento de signos y síntomas relevantes de los pacientes, y en caso necesario iniciar el tratamiento adecuado (ver el siguiente apartado "Interrupción del tratamiento").

Interrupción del tratamiento

Si se decide interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento, en base a la semivida, para su aclaramiento de la circulación (ver sección 5.2). En la mayoría de pacientes, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en aproximadamente 1 - 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.1), aunque en algunos pacientes puede ser necesario un periodo de tiempo significativamente superior para la recuperación completa. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod. El uso de inmunosupresores poco tiempo después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan puede llevar a un efecto añadido en el sistema inmune, y por ello se debe tener precaución.

Debido al riesgo de un efecto rebote, se requiere precaución cuando se interrumpe el tratamiento (ver apartado anterior "Reactivación de la enfermedad (efecto rebote) tras la interrupción del tratamiento con fingolimod"). Si se considera necesario interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.

Interferencia con las determinaciones serológicas

Dado que fingolimod reduce el recuento sanguíneo de linfocitos mediante redistribución en órganos linfoides secundarios, en los pacientes tratados con Fingolimod Mylan el recuento de linfocitos sanguíneos periféricos no se puede utilizar para evaluar el estado de los subgrupos de linfocitos. Las pruebas de laboratorio que utilizan células mononucleares circulantes requieren un mayor volumen de sangre debido a la reducción en el número de linfocitos circulantes.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en la población pediátrica es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones para los adultos también se aplican a los pacientes pediátricos.

En particular, cuando se recete Fingolimod Mylan a pacientes pediátricos, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- En el momento de la primera dosis se deben seguir una serie de precauciones (ver el apartado anterior "Bradiarritmia"). Cuando a los pacientes se les cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una de 0,5 mg, se recomienda tener las mismas precauciones que con la primera dosis.
- En el ensayo pediátrico controlado D2311, se han notificado casos de convulsiones, ansiedad, ánimo depresivo y depresión, con una mayor incidencia en pacientes tratados con fingolimod comparado con los pacientes tratados con interferón beta-1a. En este subgrupo de población se requiere precaución (ver sección 4.8 "Población pediátrica").
- Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.
- Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, se recomienda que los pacientes pediátricos completen todas las vacunaciones de conformidad con el programa de vacunación vigente (ver apartado anterior "Infecciones").
- Se dispone de datos muy limitados en niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años, con un peso inferior a 40 kg o con una escala de Tanner < 2 (ver secciones 4.8 y 5.1). En estos

subgrupos se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

- No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores

Los tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune (ver secciones 4.3 y 4.4).

También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab, teriflunomida o mitoxantrona (ver sección 4.4). En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticosteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones.

Vacunación

Durante y hasta los dos meses después del tratamiento con Fingolimod Mylan la vacunación puede ser menos efectiva. El uso de vacunas de microorganismos vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infecciones, y por ello debe evitarse su uso (ver secciones 4.4 y 4.8).

Sustancias inductoras de bradicardia

Se ha estudiado fingolimod en combinación con atenolol y diltiazem. Cuando fingolimod se utilizó con atenolol, en un ensayo de interacción con voluntarios sanos, al iniciar el tratamiento con fingolimod hubo una reducción adicional del 15 % del ritmo cardíaco, un efecto no observado con diltiazem. El tratamiento con Fingolimod Mylan no se debe iniciar en pacientes que reciben betabloqueantes u otras sustancias que pueden reducir el ritmo cardíaco, tales como antiarrítmicos de clase Ia y III, bloqueantes de los canales de calcio (tales como verapamilo o diltiazem), ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina debido a los potenciales efectos añadidos sobre el ritmo cardíaco (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se considera el tratamiento con este medicamento en estos pacientes, se debe pedir consejo a un cardiólogo en relación al cambio a medicamentos que no disminuyan el ritmo cardíaco o la monitorización adecuada para el inicio del tratamiento. Se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si no se puede interrumpir el tratamiento con los medicamentos que disminuyen el ritmo cardíaco.

Interacciones farmacocinéticas de otras sustancias con fingolimod

Fingolimod se metaboliza predominantemente por la CYP4F2. Otras enzimas como la CYP3A4 también podrían contribuir a su metabolismo, especialmente en el caso de inducción potente de CYP3A4. No se espera que los inhibidores potentes de las proteínas transportadoras tengan influencia sobre la disposición de fingolimod. La administración concomitante con ketoconazol causó un incremento de 1,7 veces de la exposición de fingolimod y fingolimod fosfato (AUC) por inhibición de CYP4F2. Debe tenerse precaución con sustancias que pueden inhibir la CYP3A4 (inhibidores de proteasa, antifúngicos azoles, algunos macrólidos tales como claritromicina o telitromicina).

La administración concomitante de carbamazepina 600 mg dos veces al día en el estado estacionario y una dosis única de fingolimod 2 mg redujo el AUC de fingolimod y sus metabolitos en aproximadamente un 40 %. Otros inductores potentes de la enzima CYP3A4, por ejemplo rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz y hierba de San Juan, pueden reducir el AUC de fingolimod y de sus metabolitos al menos hasta este alcance. Dado que esto potencialmente podría afectar a la eficacia, la administración concomitante se debe hacer con precaución. Sin embargo, no se recomienda la administración concomitante de hierba de San Juan (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas de fingolimod sobre otras sustancias

Fingolimod es improbable que interaccione con sustancias que predominantemente se aclaran mediante las enzimas CYP450 o mediante sustratos de las principales proteínas transportadoras.

La administración concomitante de fingolimod con ciclosporina no produce ningún cambio en la exposición de ciclosporina o de fingolimod. Por ello, no se espera que fingolimod altere la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de CYP3A4.

La administración concomitante de fingolimod con anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no causó ningún cambio en la exposición a anticonceptivos orales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales conteniendo otros progestágenos, sin embargo no se espera que fingolimod tenga un efecto sobre su exposición.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Fingolimod está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo (ver sección 4.3). Por ello, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer del resultado negativo de un test de embarazo y se les debe advertir del riesgo grave para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, ya que la eliminación de fingolimod del organismo dura aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Los materiales informativos también incluyen medidas específicas. Estas medidas se deben implementar antes de recetar fingolimod a pacientes de sexo femenino y durante el tratamiento.

En el caso que se interrumpa el tratamiento con fingolimod debido a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad (ver sección 4.4).

Embarazo

En base a la experiencia en humanos, los datos poscomercialización sugieren que el uso de fingolimod está asociado con un incremento del doble en el riesgo de malformaciones congénitas mayores cuando se administra durante el embarazo, comparado con la tasa observada en la población general (2 - 3 %; EUROCAT).

Las malformaciones mayores notificadas más frecuentemente fueron las siguientes:

- Afección cardíaca congénita, como el defecto septal auricular y ventricular, tetralogía de Fallot
- Anomalías renales
- Anomalías musculoesqueléticas

No hay datos de los efectos de fingolimod sobre el parto y el alumbramiento.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo pérdida fetal y defecto en los órganos, especialmente defecto septal ventricular y tronco arterioso común (ver sección 5.3). Además, el receptor sobre el que actúa fingolimod (receptor esfingosina 1-fosfato) se sabe que interviene en la formación vascular que tiene lugar durante la embriogénesis.

Por consiguiente, fingolimod está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). El tratamiento con fingolimod se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo (ver sección 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con fingolimod, se debe interrumpir el tratamiento. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías.

Lactancia

Durante la lactancia fingolimod se excreta en la leche de los animales tratados (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que fingolimod pueda causar reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que reciben Fingolimod Mylan deben interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Los datos de los estudios preclínicos no sugieren que fingolimod pueda estar asociado con un riesgo incrementado de reducción de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fingolimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, al iniciar el tratamiento ocasionalmente puede aparecer mareo o somnolencia. Al inicio del tratamiento con Fingolimod Mylan, se recomienda observar a los pacientes durante un periodo de 6 horas (ver sección 4.4, "Bradiarritmia").

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) con la dosis de 0,5 mg fueron dolor de cabeza (24,5 %), aumento de las enzimas hepáticas (15,2 %), diarrea (12,6 %), tos (12,3 %), gripe (11,4 %), sinusitis (10,9 %) y dolor de espalda (10,0 %).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y procedentes de la experiencia poscomercialización mediante informes de casos espontáneos o casos de la bibliografía. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Gripe
	Sinusitis
Frecuentes	Infecciones por virus herpes
	Bronquitis
	Tiña versicolor
Poco frecuentes	Neumonía
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**
	Infecciones criptocócicas**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Frecuentes	Carcinoma de células basales
Poco frecuentes	Melanoma maligno****
Raras	Linfoma***
	Carcinoma de células escamosas****
Muy raras	Sarcoma de Kaposi****
Frecuencia no conocida	Carcinoma de células de Merkel***
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Frecuentes	Linfopenia
	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia
Frecuencia no conocida	Anemia hemolítica autoinmune*** Edema periférico***
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento***
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Poco frecuentes	Ánimo depresivo
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Dolor de cabeza
Frecuentes	Mareo
	Migraña
Poco frecuentes	Convulsión
Raras	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*
Frecuencia no conocida	Exacerbación grave de la enfermedad tras la interrupción del tratamiento con fingolimod***
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa
Poco frecuentes	Edema macular
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Bradicardia
	Bloqueo auriculoventricular
Muy raras	Inversión de la onda T***
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea
Poco frecuentes	Náuseas***
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática aguda***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Eczema
	Alopecia
	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor de espalda
Frecuentes	Mialgia
	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de enzimas hepáticas (incrementos de alanina transaminasa, gamma glutamiltransferasa, aspartato

	transaminasa)
Frecuentes	Pérdida de peso*** Incremento de triglicéridos sanguíneos
Poco frecuentes	Disminución del recuento de neutrófilos
* ** *** ****	La frecuencia se basa en una exposición estimada a fingolimod de 10 000 pacientes en el total de ensayos. En la experiencia poscomercialización se han notificado LMP e infecciones criptocócicas (incluyendo casos de meningitis criptocócica) (ver sección 4.4). Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y bibliografía. La categoría de frecuencia y la evaluación del riesgo se basaron en una exposición estimada a fingolimod 0,5 mg de más de 24 000 pacientes en todos los ensayos clínicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos de esclerosis múltiple la incidencia global de infecciones (65,1 %) a la dosis de 0,5 mg fue similar a placebo. Sin embargo, en los pacientes tratados con fingolimod fueron más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis y, en menor grado, infección por herpes y neumonía, comparado con placebo.

Se han notificado algunos casos de infección por herpes diseminada, incluyendo casos mortales, incluso a dosis de 0,5 mg.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de infecciones con patógenos oportunistas, como los virales (p. ej. virus varicela zóster [VZV], VJC que causa LMP, virus herpes simple [VHS]), fúngicos (p. ej. *Cryptococcus* incluyendo meningitis criptocócica) o bacterianos (p. ej. *Mycobacterium* atípica), algunos de los cuales han sido mortales (ver sección 4.4).

Se ha notificado infección por el VPH incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH durante el tratamiento con fingolimod en la experiencia poscomercialización. Debido a las propiedades inmunosupresoras de fingolimod se debe considerar la vacunación contra el VPH antes del inicio del tratamiento teniendo en consideración las recomendaciones sobre vacunación. Se recomienda realizar pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou, de acuerdo con las prácticas habituales.

Edema macular

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el 0,5 % de los pacientes tratados con la dosis recomendada de 0,5 mg y el 1,1 % de los pacientes tratados con la dosis alta de 1,25 mg presentaron edema macular. La mayoría de los casos aparecieron dentro de los primeros 3 - 4 meses de tratamiento. A algunos pacientes se les manifestó con visión borrosa o disminución de la agudeza visual, pero en otros fue asintomática y se les diagnosticó en un control oftalmológico de rutina. Generalmente el edema macular se mejoró o resolvió espontáneamente después de la interrupción del tratamiento. El riesgo de recurrencia después de la reexposición no ha sido evaluado.

La incidencia de edema macular es superior en pacientes con antecedentes de uveítis (17 % con historia de uveítis vs. 0,6 % sin antecedentes de uveítis). Fingolimod no ha sido estudiado en pacientes de esclerosis múltiple con diabetes mellitus, una enfermedad que está asociada a un riesgo incrementado de edema macular (ver sección 4.4). En estudios clínicos de trasplante renal donde se incluyeron pacientes con diabetes mellitus, el tratamiento con fingolimod 2,5 mg y 5 mg incrementó 2 veces la incidencia de edema macular.

Bradiarritmia

El inicio del tratamiento produce una disminución transitoria del ritmo cardiaco y también puede estar asociado con retraso de la conducción auriculoventricular. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple la disminución máxima en el ritmo cardiaco apareció durante las 6 primeras horas del inicio del

tratamiento, con una disminución media del ritmo cardiaco de 12 - 13 latidos por minuto en fingolimod 0,5 mg. En los pacientes que recibieron fingolimod 0,5 mg raramente se observó una frecuencia cardiaca por debajo de 40 latidos por minuto en adultos y por debajo de 50 latidos por minuto en pacientes pediátricos. De media, el ritmo cardiaco volvió hacia los valores basales en aproximadamente 1 mes de tratamiento crónico. La bradicardia fue generalmente asintomática pero algunos pacientes experimentaron síntomas leves a moderados, incluyendo hipotensión, mareo, fatiga y/o palpitaciones, que se resolvieron durante las primeras 24 horas del inicio del tratamiento (ver también secciones 4.4 y 5.1).

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple se detectó bloqueo auriculoventricular de primer grado (prolongación del intervalo PR en el ECG) tras el inicio del tratamiento en pacientes adultos y en pacientes pediátricos. En los ensayos clínicos en adultos, esto ocurrió en el 4,7 % de los pacientes que recibían tratamiento con fingolimod 0,5 mg, en el 2,8 % de los pacientes que recibían interferón beta-1a intramuscular y en el 1,6 % de los pacientes que recibieron placebo. En menos del 0,2 % de los pacientes adultos con tratamiento con fingolimod 0,5 mg se detectó bloqueo auriculoventricular de segundo grado. En la experiencia poscomercialización, durante el periodo de monitorización de 6 horas después de la primera dosis con fingolimod se han observado casos aislados de bloqueo AV total y transitorio y que se resolvieron espontáneamente. Los pacientes se recuperaron espontáneamente. Las anomalías en la conducción observadas tanto en los ensayos clínicos como durante la poscomercialización fueron típicamente transitorias, asintomáticas y se resolvieron durante las primeras 24 horas después del inicio del tratamiento. Aunque la mayoría de pacientes no requirieron intervención médica, a un paciente que recibía fingolimod 0,5 mg se le administró isoprenalina por un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo Mobitz I asintomático.

Durante la experiencia poscomercialización, ha habido casos aislados de aparición tardía dentro de las 24 horas de la primera dosis, incluyendo asístole transitoria y muerte por causa desconocida. Estos casos han sido confundidos por medicamentos concomitantes y/o enfermedad preexistente. La relación de estos casos con fingolimod es incierta.

Presión arterial

En ensayos clínicos de esclerosis múltiple, fingolimod 0,5 mg se asoció con un incremento promedio de aproximadamente 3 mmHg de la presión sistólica y de aproximadamente 1 mmHg de la presión diastólica manifestado aproximadamente 1 mes después del inicio del tratamiento. Este incremento persistía con la continuación del tratamiento. En el 6,5 % de los pacientes que recibían fingolimod 0,5 mg y en el 3,3 % de los pacientes que recibían placebo se notificó hipertensión. En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipertensión durante el primer mes del inicio del tratamiento y en el primer día de tratamiento, que pueden requerir tratamiento con agentes antihipertensivos o la interrupción de fingolimod (ver también sección 4.4, Efectos en la presión arterial).

Función hepática

En pacientes adultos y pediátricos con esclerosis múltiple tratados con fingolimod, se ha descrito un incremento de las enzimas hepáticas. En ensayos clínicos el 8,0 % y 1,8 % de los pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg presentaron una elevación asintomática en los niveles séricos de ALT de $\geq 3x$ LSN (límite superior de la normalidad) y de $\geq 5x$ LSN, respectivamente. Después de la reexposición, algunos pacientes experimentaron recurrencia en la elevación de las transaminasas hepáticas, que podría estar relacionada con el medicamento. En los ensayos clínicos, los incrementos de transaminasas hepáticas ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, aunque mayoritariamente durante los primeros 12 meses. El nivel de ALT volvió a los valores normales aproximadamente 2 meses después de la interrupción del tratamiento. En un pequeño número de pacientes (N = 10 en 1,25 mg, N = 2 en 0,5 mg) que experimentaron elevaciones de ALT de $\geq 5x$ LSN y que continuaron el tratamiento con fingolimod, los niveles de ALT volvieron a los valores normales en aproximadamente 5 meses (ver también sección 4.4, Función hepática).

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos, raramente se notificaron acontecimientos relacionados con el sistema nervioso, en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 o 5,0 mg) incluyendo

accidentes cerebrovasculares isquémicos y trastornos neurológicos atípicos, tales como casos parecidos a encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD).

Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico, con el uso de fingolimod en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Trastornos vasculares

Raramente se han notificado casos de enfermedad oclusiva arterial que ocurrieron en pacientes tratados con las dosis más altas de fingolimod (1,25 mg).

Sistema respiratorio

Con el tratamiento con fingolimod, en el mes 1 se observaron disminuciones dosis dependiente leves en los valores del volumen espiratorio forzado (FEV₁) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que después permanecieron estables. En el mes 24, la disminución de los valores basales en porcentaje del valor de referencia previsto de FEV₁ fue de 2,7 % para fingolimod 0,5 mg, y 1,2 % para placebo, una diferencia que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. Para la DLCO las disminuciones en el mes 24 fueron de 3,3 % para fingolimod 0,5 mg y 2,7 % para placebo (ver también sección 4.4, Efectos respiratorios).

Linfomas

Ha habido casos de linfoma de tipos heterogéneos, tanto en estudios clínicos como durante la experiencia poscomercialización, incluyendo un caso mortal de linfoma de células B positivo a virus Epstein-Barr (EBV). La incidencia de casos de linfoma no Hodgkin (por células B y células T) fue mayor en los ensayos clínicos que lo esperado en la población general. También se notificaron algunos casos de linfoma de células T en la experiencia poscomercialización, incluyendo casos de linfomas de células T cutáneos (micosis fungoide) (ver también sección 4.4, Procesos cancerígenos).

Síndrome hemofagocítico (SHF)

Se han notificado casos muy raros de SHF con desenlace mortal asociado a pacientes tratados con fingolimod en el curso de una infección. El SHF es una enfermedad rara que se ha descrito asociada a infecciones, inmunosupresión y a diferentes enfermedades autoinmunes.

Población pediátrica

En el ensayo pediátrico controlado D2311 (ver sección 5.1), el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos (de 10 años a menores de 18 años) que recibieron fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una vez al día fue en general, similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el ensayo se observaron más trastornos psiquiátricos y neurológicos. En este subgrupo se requiere precaución dado que se dispone de un conocimiento muy limitado procedente del ensayo clínico.

En el ensayo pediátrico, los casos de convulsiones se notificaron en un 5,6 % de los pacientes tratados con fingolimod y en un 0,9 % de los pacientes tratados con interferón beta-1a.

Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia. También se ha notificado depresión y ansiedad en los pacientes pediátricos tratados con fingolimod.

Se han descrito incrementos de bilirrubina aislados leves en pacientes pediátricos en tratamiento con fingolimod.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En voluntarios adultos sanos, dosis únicas de hasta 80 veces la dosis recomendada (0,5 mg) fueron bien toleradas. A la dosis de 40 mg, 5 o 6 sujetos experimentaron una ligera opresión en el pecho o molestia, que fue clínicamente compatible con una pequeña reactividad de la vía respiratoria.

Fingolimod puede inducir bradicardia al inicio del tratamiento. La disminución del ritmo cardíaco generalmente empieza en la primera hora tras la administración de la primera dosis, y alcanza el valor mínimo durante las primeras 6 horas. El efecto cronotrópico negativo de fingolimod persiste más allá de las 6 horas y se atenúa progresivamente en los días posteriores del tratamiento (ver sección 4.4 para detalles). Ha habido notificaciones de conducción auriculoventricular lenta, con notificaciones aisladas de bloqueo AV total y transitorio, que se resolvieron espontáneamente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si la sobredosis constituye la primera exposición a Fingolimod Mylan, es importante monitorizar a los pacientes con un ECG continuo (a tiempo real) y controlar la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada hora, al menos durante las primeras 6 horas (ver sección 4.4).

Adicionalmente, si después de las 6 horas el ritmo cardíaco es < 45 lpm en adultos, < 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o < 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años y hasta menores de 12 años o si el ECG a las 6 horas después de la primera dosis muestra un bloqueo AV de segundo grado o superior, o si muestra un intervalo QTc ≥ 500 ms, la monitorización se debe prolongar al menos durante toda la noche y hasta la resolución de estas condiciones clínicas. La aparición en cualquier momento de un bloqueo AV de tercer grado también conlleva tener que prolongar la monitorización incluyendo la monitorización durante toda la noche.

Fingolimod no puede eliminarse del organismo ni con diálisis ni con intercambio de plasma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA27

Mecanismo de acción

Fingolimod es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato. Es metabolizado por la enzima esfingosina quinasa dando lugar al metabolito activo fingolimod fosfato. A concentraciones nanomolares ínfimas fingolimod fosfato se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neurales del sistema nervioso central (SNC). Al actuar como un antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, fingolimod fosfato bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos. Los estudios en animales mostraron que dicha redistribución reduce la infiltración de células linfocíticas patógenas, incluyendo células proinflamatorias Th17, al SNC, donde de otro modo causarían inflamación y lesión del tejido nervioso. Estudios en animales y experimentos *in vitro* indican que fingolimod también podría tener efecto gracias a su interacción con los receptores de la S1P de las células neurales.

Efectos farmacodinámicos

En aproximadamente 4 - 6 horas después de la primera dosis de fingolimod 0,5 mg, el recuento de linfocitos en la sangre periférica disminuye aproximadamente al 75 % de los valores basales. Con la continuación de la dosis diaria, el recuento de linfocitos sigue disminuyendo durante un periodo de dos semanas, llegando a un recuento mínimo de aproximadamente 500 células/microlitro o aproximadamente al 30 % de los valores basales. El 18 % de los pacientes llegaron a un recuento mínimo por debajo 200 células/microlitro al menos durante una ocasión. Con el tratamiento crónico de

una dosis diaria se mantiene el bajo recuento de linfocitos. La mayoría de los linfocitos T y B circulan frecuentemente a través de los órganos linfoides y son las células más afectadas por fingolimod. Aproximadamente el 15 - 20 % de los linfocitos T tiene un fenotipo de memoria efectora, y son células que son importantes para la vigilancia inmunológica periférica. Como esta subpoblación de linfocitos habitualmente no circula a los órganos linfoides no resulta afectada por fingolimod. El incremento en el recuento de linfocitos periféricos es evidente unos días después de interrumpir el tratamiento y la cifra se normaliza generalmente en uno o dos meses. La administración crónica de fingolimod produce una leve disminución del recuento de neutrófilos a aproximadamente el 80 % del valor inicial. Los monocitos no resultan afectados por fingolimod.

Al inicio del tratamiento fingolimod produce una reducción transitoria del ritmo cardíaco y una disminución de la conducción auriculoventricular (ver secciones 4.4 y 4.8). La disminución del ritmo cardíaco es máxima durante las 6 horas después de la primera dosis, y durante el primer día se alcanza el 70 % del efecto cronotrópico negativo. Con la administración continuada, el ritmo cardíaco vuelve a valores basales en aproximadamente un mes. Dosis parenterales de atropina o isoprenalina pueden revertir la disminución del ritmo cardíaco inducida por fingolimod. El salmeterol inhalado también ha mostrado tener un efecto cronotrópico positivo modesto. Al inicio del tratamiento con fingolimod hay un aumento de las contracciones auriculares prematuras, pero no se incrementa el ritmo de la fibrilación/aleteo auricular o las arritmias ventriculares o la ectopia. El tratamiento con fingolimod no está asociado con la disminución del rendimiento cardíaco. Las respuestas autonómicas cardíacas, incluyendo la variación diurna del ritmo cardíaco y la respuesta al ejercicio, no se ven afectadas por el tratamiento.

El receptor S1P4 pudo contribuir parcialmente al efecto, pero no fue el receptor principal responsable de la reducción linfoide. Los mecanismos de acción de la bradicardia y la vasoconstricción también se estudiaron *in vitro* en cobayas y se aislaron en la arteria coronaria y aorta del conejo. Se concluyó que la bradicardia podría estar mediada principalmente por la activación del canal de potasio de rectificación interna o por el canal de K⁺ de rectificación interna activado por la proteína G (IKACH/GIRK) y que la vasoconstricción parece estar mediada por una Rho quinasa y un mecanismo dependiente del calcio.

El tratamiento con una dosis única o múltiples dosis de 0,5 y 1,25 mg de fingolimod durante dos semanas, no se asocia con un incremento detectable de la resistencia de las vías aéreas medida por FEV₁ y el ritmo del flujo espiratorio forzado (FEF) de 25 - 75. Sin embargo, dosis únicas de fingolimod de ≥ 5 mg (10 veces la dosis recomendada) se asocian a un incremento dosis dependiente de la resistencia de las vías respiratorias. El tratamiento con múltiples dosis de 0,5, 1,25, o 5 mg no se asocia con el deterioro de la oxigenación o con la desaturación de oxígeno con el ejercicio o el incremento de la respuesta de las vías respiratorias a metacolina. Los sujetos que reciben tratamiento con fingolimod tienen una respuesta broncodilatadora normal a los beta-agonistas inhalados.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de fingolimod ha sido demostrada en dos ensayos donde se evaluaron dosis diarias de 0,5 mg y 1,25 mg en pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-recidivante (EMRR). Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos que habían experimentado ≥ 2 brotes durante los 2 años anteriores o al menos ≥ 1 brote durante el año anterior. La Escala Expandida del Estado de Capacidad (EDSS) estaba entre 0 y 5,5. Después de la autorización de fingolimod, se completó un tercer ensayo con la misma población de pacientes adultos.

El ensayo D2301 (FREEDOMS) fue un ensayo de fase III de 2 años de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1 272 pacientes (n = 425 en 0,5 mg, 429 en 1,25 mg, 418 en placebo). Los valores de las medianas para las características basales fueron: edad 37 años, duración de la enfermedad 6,7 años, y puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Ningún criterio de evaluación reveló diferencias significativas entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 1 Ensayo D2301 (FREEDOMS): resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,18**	0,4
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	70 %**	46 %
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	17 %	24 %
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC 95 %)	0,70 (0,52; 0,96)*	
Criterios basados en la RM		
Mediana (media) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediana (media) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (media) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses ** p < 0,001, *p < 0,05 comparado con placebo Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RM se usó un conjunto de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo FREEDOMS principal de 24 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis enmascarada (D2301E1) y recibir fingolimod. En total, entraron 920 pacientes (n = 331 continuaron con 0,5 mg, 289 continuaron con 1,25 mg, 155 pasaron de placebo a 0,5 mg y 145 pasaron de placebo a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 36), 856 pacientes (93 %) todavía seguían participando. Entre los meses 24 y 36, la tasa anualizada de brotes (TAB) para pacientes recibiendo fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg en el ensayo de extensión fue de 0,17 (0,21 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de placebo a fingolimod 0,5 mg fue de 0,22 (0,42 en el ensayo principal).

Se obtuvieron resultados comparables en una réplica del ensayo con fingolimod de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 1 083 pacientes (n = 358 con 0,5 mg, 370 con 1,25 mg, 355 con placebo) con EMRR (D2309, FREEDOMS 2). Los valores de las medianas para las características basales fueron: edad 41 años, duración de la enfermedad 8,9 años, puntuación de EDSS 2,5.

Tabla 2 Ensayo D2309 (FREEDOMS 2): resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,21**	0,4
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	71,5 %**	52,7 %
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	25 %	29 %
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC 95 %)	0,83 (0,61, 1,12)	
Criterios basados en la RM		
Mediana (media) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 24 meses	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediana (media) del número de lesiones realizadas con Gd a los 24 meses	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (media) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 24 meses	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses		
** p < 0,001 comparado con placebo		
Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RM se usó un conjunto de datos evaluable.		

El ensayo D2302 (TRANSFORMS) fue un ensayo de fase III de 1 año de duración, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, controlado con comparador activo (interferón beta-1a) de 1 280 pacientes (n = 429 en 0,5 mg, 420 en 1,25 mg, 431 en interferón beta-1a, 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal). Los valores de las medianas para las características basales fueron: edad 36 años, duración de la enfermedad 5,9 años y puntuación de EDSS 2,0. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. No se produjeron diferencias significativas en cuanto a los resultados de las variables de evaluación entre las dosis de 0,5 mg y 1,25 mg.

Tabla 3 Ensayo D2302 (TRANSFORMS): resultados principales

	Fingolimod 0,5 mg	Interferón beta-1a, 30 µg
Variables clínicas		
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,16**	0,33
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 12 meses	83 %**	71 %
Proporción de la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses†	6 %	8 %
Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) (IC 95 %)	0,71 (0,42, 1,21)	
Criterios basados en la RM		
Mediana (media) del número de lesiones T2 nuevas o preexistentes aumentadas transcurridos 12 meses	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediana (mediana) del número de lesiones realzadas con Gd a los 12 meses	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (mediana) del porcentaje (%) del cambio en el volumen cerebral transcurridos 12 meses	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progresión de la discapacidad definida como el incremento de 1 punto en la EDSS confirmado transcurridos 3 meses * p < 0,01, ** p < 0,001 comparado con interferón beta-1a Todos los análisis de los criterios clínicos fueron análisis por intención de tratar. En los análisis de los criterios basados en la RM se usó un conjunto de datos evaluable.		

Los pacientes que completaron el ensayo principal TRANSFORMS de 12 meses de duración pudieron entrar en el ensayo de extensión de dosis enmascarada (D2302E1) y recibir fingolimod. En total, entraron 1 030 pacientes, sin embargo, 3 de estos pacientes no recibieron tratamiento (n = 356 continuaron con 0,5 mg, 330 continuaron con 1,25 mg, 167 pasaron de interferón beta-1a a 0,5 mg y 174 pasaron de interferón beta-1a a 1,25 mg). Después de 12 meses (mes 24), 882 pacientes (86 %) todavía seguían participando. Entre los meses 12 y 24, la TAB para pacientes recibiendo fingolimod 0,5 mg en el ensayo principal y que continuaron con 0,5 mg fue de 0,20 (0,19 en el ensayo principal). La TAB para pacientes que pasaron de interferón beta-1a a fingolimod 0,5 mg fue de 0,33 (0,48 en el ensayo principal).

Los resultados analizados de los ensayos D2301 y D2302 mostraron una reducción consistente y estadísticamente significativa en la tasa anualizada de brotes en comparación con el comparador en subgrupos definidos por sexo, edad, terapia previa para la esclerosis múltiple, actividad de la enfermedad o niveles de discapacidad al inicio.

Análisis más completos de los datos de los ensayos clínicos demuestran un efecto del tratamiento consistente en los subgrupos muy activos de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg (dosis seleccionada en base al peso corporal y a las mediciones de la exposición) una vez al día, en pacientes pediátricos de 10 años y hasta < 18 años con esclerosis múltiple remitente recurrente.

El ensayo D2311 (PARADIGMS) fue un ensayo doble ciego, con doble simulación, controlado con comparador activo con una duración flexible de hasta 24 meses, con 215 pacientes con edades comprendidas de 10 años hasta < 18 años (n = 107 en fingolimod, 108 en interferón beta-1a 30 µg mediante una inyección intramuscular semanal).

Los valores de las medianas para las características basales fueron: edad 16 años, mediana de la duración de la enfermedad 1,5 años y puntuación de EDSS 1,5. La mayoría de pacientes eran escala de Tanner 2 o superior (94,4 %) y de peso > 40 kg (95,3 %). En general, 180 (84 %) pacientes completaron la fase principal del ensayo (n = 99 [92,5 %] en fingolimod, 81 [75 %] en interferón beta-1a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Ensayo D2311 (PARADIGMS): resultados principales

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	Interferón beta-1a 30 µg
Variables clínicas	N = 107	N = 107 [#]
Tasa anualizada de brotes (objetivo principal)	0,122**	0,675
Porcentaje de pacientes sin brotes a los 24 meses	85,7**	38,8
Criterios basados en la RM		
Tasa anualizada del número de lesiones T2 nuevas o que han aumentado recientemente	n = 106	n = 102
Media ajustada	4,393**	9,269
Número de lesiones T1 realizadas con Gd por escáner hasta el mes 24	n = 105	n = 95
Media ajustada	0,436**	1,282
Tasa anualizada de atrofia cerebral desde el inicio hasta el mes 24	n = 96	n = 89
Media de los mínimos cuadrados	-0,48*	-0,80
# Un paciente aleatorizado para recibir interferón beta-1a mediante inyección intramuscular no pudo tragar la medicación de la doble simulación y abandonó el ensayo. Se excluyó al paciente del conjunto del análisis completo y de seguridad.		
* p < 0,05, ** p < 0,001, comparado con interferón beta-1a. Todos los análisis de los criterios clínicos estaban en el análisis completo.		

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en voluntarios adultos sanos, en pacientes adultos con trasplante renal y en pacientes adultos con esclerosis múltiple.

El metabolito farmacológicamente activo responsable de la eficacia es fingolimod fosfato.

Absorción

La absorción de fingolimod es lenta ($t_{\max}$ de 12 - 16 horas) y considerable (≥ 85 %). La biodisponibilidad oral absoluta aparente es del 93 % (intervalo de confianza 95 %: 79 - 111 %). Las concentraciones sanguíneas estacionarias se alcanzan en un plazo de 1 o 2 meses siguiendo la pauta de una administración diaria y las concentraciones estacionarias son aproximadamente 10 veces superiores que los alcanzados con la dosis inicial.

La ingesta de alimentos no altera la $C_{\max}$ o la exposición (AUC) de fingolimod. La $C_{\max}$ de fingolimod fosfato disminuyó ligeramente en un 34 % pero la AUC no resultó alterada. Por consiguiente, Fingolimod Mylan puede tomarse sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2).

Distribución

Fingolimod se distribuye altamente a los glóbulos rojos, con una fracción en las células sanguíneas del 86 %. Fingolimod fosfato tiene una captación menor en las células sanguíneas de < 17 %. Fingolimod y fingolimod fosfato se unen fuertemente a proteínas (> 99 %).

Fingolimod se distribuye ampliamente a los tejidos del organismo con un volumen de distribución de aproximadamente $1\,200 \pm 260$ litros. En un estudio en el que cuatro voluntarios sanos recibieron una dosis única intravenosa de un análogo de fingolimod marcado con yodo radioactivo se demostró que penetra en el cerebro. En un estudio de 13 hombres con esclerosis múltiple que recibieron fingolimod 0,5 mg/día, la cantidad media de fingolimod (y fingolimod fosfato) en la eyaculación seminal, fue aproximadamente 10 000 veces menor que la dosis oral administrada (0,5 mg).

Biotransformación

En humanos fingolimod se transforma por fosforilación estereoselectiva reversible al enantiómero-(S) farmacológicamente activo de fingolimod fosfato. Fingolimod se elimina mediante biotransformación por catálisis oxidativa principalmente a través de CYP4F2 y posiblemente de otras enzimas y posterior degradación similar a la de los ácidos grasos a metabolitos inactivos. También se observó la formación de ceramidas no polares farmacológicamente inactivas análogas de fingolimod. La principal enzima involucrada en el metabolismo de fingolimod está parcialmente identificada y podría tratarse de la CYP4F2 o la CYP3A4.

Después de la administración oral de [^{14}C] fingolimod, las sustancias relacionadas con fingolimod que mayoritariamente permanecen en la sangre, considerando la contribución en el AUC hasta los 34 días post administración del total de las sustancias radioetiquetadas, son el mismo fingolimod (23 %), fingolimod fosfato (10 %), y metabolitos inactivos (el metabolito ácido carboxílico M3 [8 %], metabolito ceramida M29 [9 %] y el metabolito ceramida M30 [7 %]).

Eliminación

El aclaramiento sanguíneo de fingolimod es $6,3 \pm 2,3$ l/h, y el promedio de la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) es de 6 - 9 días. Los niveles sanguíneos de fingolimod y fingolimod fosfato descienden paralelamente en la fase terminal, llevando a una semivida similar en ambos.

Después de la administración oral, aproximadamente el 81 % de la dosis se excreta lentamente en la orina en forma de metabolitos inactivos. Fingolimod y fingolimod fosfato no se excretan de forma intacta en la orina pero son los componentes mayoritarios de las heces, en cantidades que representan menos del 2,5 % en cada caso. El 89 % de la dosis administrada se recupera al cabo de 34 días.

Linealidad

Las concentraciones de fingolimod y fingolimod fosfato aumentan de una forma aparentemente proporcional a la dosis, después de dosis múltiples de una vez al día de 0,5 mg o 1,25 mg.

Características en grupos específicos de pacientes

Sexo, origen étnico e insuficiencia renal

Las farmacocinéticas de fingolimod y fingolimod fosfato no difieren en hombres y mujeres, en pacientes de diferente origen étnico o en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (Child-Pugh clase A, B y C), no se observó cambio en la $C_{\max}$ de fingolimod, pero el AUC de fingolimod aumentó respectivamente en un 12 %, 44 % y 103 %. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), la $C_{\max}$ de fingolimod fosfato disminuyó en un 22 % y el AUC no cambió sustancialmente. La farmacocinética de fingolimod fosfato no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La semivida eliminación aparente de fingolimod no varía en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero se prolonga aproximadamente un 50 % en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Fingolimod no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3). Debe introducirse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver sección 4.2).

Población de edad avanzada

La experiencia clínica e información farmacocinética en pacientes de 65 años o más es limitada. Fingolimod Mylan debe utilizarse con precaución en pacientes de 65 años o más (ver sección 4.2).

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante), las concentraciones de fingolimod fosfato aumentan en una dosis aparente de forma proporcional entre 0,25 mg y 0,5 mg.

La concentración de fingolimod fosfato en el estado estacionario es aproximadamente un 25 % inferior en pacientes pediátricos (10 años de edad y en adelante) que siguen una administración diaria de fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg, en comparación con la concentración en pacientes adultos tratados con fingolimod 0,5 mg una vez al día.

No se dispone de datos de pacientes pediátricos menores de 10 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil preclínico de seguridad de fingolimod fue evaluado en ratones, ratas, perros y monos. Los principales órganos diana fueron en varias especies el sistema linfático (linfopenia y atrofia linfática), los pulmones (peso incrementado, hipertrofia del músculo liso en la unión bronquioalveolar) y el corazón (efecto cronotrópico negativo, incremento de la presión arterial, cambios perivasculares y degeneración del miocardio); y los vasos sanguíneos (vasculopatía) solo en ratas a dosis de 0,15 mg/kg y superiores en un estudio de dos años de duración, que representa aproximadamente 4 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica humana (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En un bioensayo de dos años de duración en ratas a dosis orales de fingolimod de hasta la máxima dosis tolerada de 2,5 mg/kg, que representa aproximadamente 50 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis de 0,5 mg, no se observó evidencia de carcinogenicidad. Sin embargo, en un estudio de dos años de duración en ratones, se observó un incremento de la incidencia de linfoma maligno a dosis de 0,25 mg/kg y superiores, que representa aproximadamente 6 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

En los estudios en animales fingolimod no fue ni mutagénico ni clastogénico.

No tuvo efecto en el recuento de espermatozoides/movilidad o sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a las dosis más altas analizadas (10 mg/kg), que representa aproximadamente 150 veces el margen de seguridad basado en la exposición sistémica en humanos (AUC) a una dosis diaria de 0,5 mg.

Fingolimod fue teratogénico en ratas cuando se administró a dosis de 0,1 mg/kg o superiores. A esta dosis la exposición al fármaco en ratas fue similar a la observada en pacientes a la dosis terapéutica (0,5 mg). Las malformaciones viscerales fetales más frecuentes incluyeron tronco arterioso común y defecto del tabique ventricular. El potencial teratogénico en conejas no pudo ser completamente evaluado, sin embargo, a dosis de 1,5 mg/kg y superiores se observó un aumento de la mortalidad

embriofetal, y a dosis de 5 mg/kg se observó una disminución de los fetos viables además de retardo en el crecimiento intrauterino. La exposición al fármaco en conejas a estas dosis fue similar a la observada en pacientes.

En ratas, la supervivencia de las crías de la primera generación (F1) disminuía en el periodo puerperal temprano cuando se administraban dosis que no causaban toxicidad materna. Sin embargo, la administración de fingolimod no afectó el peso corporal, el desarrollo, el comportamiento ni la fertilidad de los animales de la generación F1. Se excretó en la leche materna en animales tratados durante la lactancia a concentraciones de 2 a 3 veces mayores que las observadas en el plasma materno. Fingolimod y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria en las conejas preñadas.

Estudios en animales jóvenes

Los resultados de dos estudios de toxicidad en ratas jóvenes mostraron efectos leves en la respuesta neuroconductual, retraso en la maduración sexual y una disminución de la respuesta inmune a estimulaciones repetitivas con hemocianina de la lapa californiana (KLH), los cuales no se consideraron adversos. En general, los efectos relacionados con el tratamiento de fingolimod en animales jóvenes fueron comparables a aquellos observados en ratas adultas a dosis similares, con la excepción de los cambios en la densidad mineral ósea y el deterioro neuroconductual (respuesta auditiva de sobresalto reducida) observados en animales jóvenes a dosis de 1,5 mg/kg y superiores y la ausencia de hipertrofia de músculo liso en los pulmones de ratas jóvenes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Hidrogenofosfato de calcio dihidrato
Glicina
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Propilenglicol (E1520)
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PCTFE-aluminio

Tamaño del envase:

28, 30, 84 o 98 cápsulas duras

Envases múltiples que contienen 84 cápsulas duras (3 envases de 28)

Envases con calendario que contienen 28 u 84 cápsulas duras

Envases de blíster unidosos que contienen 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 cápsulas duras

Blíster de PVC/PE/PVdC-aluminio

Tamaño del envase:

28, 30, 84 o 98 cápsulas duras

Envases múltiples que contienen 84 cápsulas duras (3 envases de 28)

Envases con calendario que contienen 28 u 84 cápsulas duras

Envases de blíster unidosos que contienen 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 cápsulas duras

Frasco blanco redondo de HDPE con tapa opaca blanca, cierre de seguridad a prueba de niños y película revestida de aluminio con sellado de inducción

Tamaño del envase: 90 o 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublín 15,
DUBLÍN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Hungria

Mylan Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Fingolimod Mylan en cada Estado Miembro, el titular de la autorización de comercialización (TAC) tiene que acordar el contenido y formato del programa informativo, incluyendo el medio de comunicación, las modalidades de la distribución y cualquier otro aspecto del programa, con las Autoridades Nacionales Competentes (NCA).

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro (MS, por sus siglas en inglés) donde se comercialice Fingolimod Mylan, todos los médicos que se espera prescriban Fingolimod Mylan sean provistos de los siguientes materiales informativos:

1. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto (SmPC).
2. Lista de comprobación del médico de los pacientes adultos y pediátricos, para tener en cuenta antes de prescribir Fingolimod Mylan.
3. La guía para el paciente/padres/cuidador, para entregar a todos los pacientes, sus padres (o representantes legales) y cuidadores.
4. La tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo, para entregar a todos los pacientes, sus padres (o representantes legales) y cuidadores, según aplique.

Lista de comprobación del médico

La información para el médico debe contener los siguientes mensajes clave:

- Requisitos de la monitorización al inicio del tratamiento:

Antes de la primera dosis

- Realizar un ECG basal antes de la primera dosis de Fingolimod Mylan.
- Realizar la medición de la presión arterial antes de la primera dosis de Fingolimod Mylan.
- Realizar una prueba de la función hepática, incluyendo la determinación de transaminasas y bilirrubina, antes (en un periodo de 6 meses) del inicio del tratamiento.
- Concertar una evaluación oftalmológica antes de empezar el tratamiento con Fingolimod Mylan en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- Se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Hasta las 6 horas después de la primera dosis

- Después de la administración de la primera dosis de Fingolimod Mylan monitorizar al paciente durante 6 horas por la posible aparición de signos y síntomas de bradicardia, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Se recomienda monitorización ECG continua (a tiempo real).
- Realizar un ECG a final del periodo de monitorización de 6 horas.

De > 6 a 8 horas después de la primera dosis

- Si a las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la primera dosis del medicamento se debe prolongar la monitorización durante al menos 2 horas y hasta que la frecuencia cardiaca aumente de nuevo.

- Recomendación para reanudar la terapia con Fingolimod Mylan tras la interrupción del tratamiento:

Se recomienda la misma monitorización de la primera dosis igual que con el inicio del tratamiento cuando se interrumpa el tratamiento durante:

- Un día o más durante las 2 primeras semanas de tratamiento.
- Más de 7 días durante las semanas 3 y 4 de tratamiento.
- Más de 2 semanas después de por lo menos un mes de tratamiento.

- Recomendación de monitorizar durante toda la noche después de la primera dosis (o si aplica la monitorización de la primera dosis durante la reanudación del tratamiento):

- Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta resolución de las condiciones clínicas en los pacientes que requieren intervención farmacológica durante la monitorización al iniciar/reanudar el tratamiento. Repetir la monitorización de la primera dosis después de la segunda dosis de Fingolimod Mylan.
- Prolongar la monitorización de la frecuencia cardíaca durante al menos toda la noche en un centro médico y hasta la resolución de las condiciones clínicas en los pacientes:
 - Con un bloqueo AV de tercer grado que aparezca en cualquier momento.
 - Cuando a las 6 horas:
 - a. Frecuencia cardíaca < 45 lpm, < 55 lpm en pacientes pediátricos de 12 años y en adelante, o < 60 lpm en pacientes pediátricos de 10 años hasta menores de 12 años.
 - b. Aparición de un bloqueo AV de segundo grado o superior.
 - c. Intervalo QTc ≥ 500 ms.
- Fingolimod Mylan está contraindicado en pacientes con:
 - Síndrome de inmunodeficiencia conocida.
 - Pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos (incluyendo aquellos que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor o aquellos que están inmunocomprometidos por tratamientos previos).
 - Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas (hepatitis, tuberculosis).
 - Procesos cancerígenos activos conocidos.
 - Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
 - En los 6 meses previos, infarto de miocardio (IM), angina de pecho inestable, infarto/accidente isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada (que requiere tratamiento hospitalario), o insuficiencia cardíaca clase III/IV según la New York Heart Association (NYHA).
 - Arritmias cardíacas graves que requieren tratamiento antiarrítmico con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III;
 - Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no llevan un marcapasos.
 - Pacientes con un intervalo QTc basal ≥ 500 ms.
 - Mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.
 - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Fingolimod Mylan no está recomendado en pacientes con:
 - Bloqueo cardíaco sinoauricular.
 - Prolongación QTc > 470 ms (mujeres adultas), QTc > 460 ms (niñas) o > 450 ms (hombres adultos y niños).
 - Antecedentes de paro cardíaco.
 - Apnea del sueño grave.
 - Antecedentes de bradicardia sintomática.
 - Antecedentes de síncope recurrente.
 - Hipertensión no controlada.

Si se considera el tratamiento con Fingolimod Mylan en estos pacientes, los beneficios esperados deben superar los riesgos potenciales, y se debe pedir consejo a un cardiólogo para determinar la monitorización más adecuada. Al menos se recomienda prolongar la monitorización durante toda la noche.

- Fingolimod Mylan no está recomendado en pacientes que toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco. Si en estos casos se considera el tratamiento, los riesgos esperados deben superar los riesgos potenciales y se debe pedir consejo a un cardiólogo para cambiar a un tratamiento que no disminuya el ritmo cardíaco o, si no es posible, para determinar la monitorización más adecuada. Se recomienda prolongar la

monitorización al menos durante toda la noche.

- Fingolimod Mylan disminuye el recuento de linfocitos en la sangre periférica. Se debe controlar el recuento de linfocitos periféricos (CBC, por sus siglas en inglés) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento (en un plazo de 6 meses o tras la interrupción de la terapia anterior) y monitorizarlo durante el tratamiento. En el caso de confirmarse un recuento de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$ se debe interrumpir el tratamiento. Cuando se reanude el tratamiento con Fingolimod Mylan, se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día (o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos de 10 años de edad y en adelante con un peso corporal ≤ 40 kg). No se han autorizado otras dosis de tratamiento.
- Fingolimod Mylan posee un efecto inmunosupresor que predispone a los pacientes a un riesgo de infección, incluyendo infecciones oportunistas que pueden ser mortales y aumento del riesgo de desarrollar linfomas (incluyendo micosis fungoide) y otros procesos cancerígenos, sobre todo de la piel. El seguimiento debe incluir la vigilancia de procesos cancerígenos cutáneos y de micosis fungoide. Los médicos deben hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes, especialmente aquellos con afecciones concomitantes o factores de riesgo conocidos, tales como un tratamiento inmunosupresor previo. Si se sospecha este riesgo, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento caso por caso.
 - El inicio del tratamiento se debe posponer en pacientes con infección activa grave hasta su resolución. Durante las infecciones graves se debe considerar la suspensión del tratamiento. No se debe administrar de forma concomitante antineoplásicos, inmunomoduladores e inmunosupresores debido al riesgo de efectos añadidos sobre el sistema inmune. Por este motivo, la decisión de utilizar corticosteroides de forma concomitante y prolongada debe considerarse cuidadosamente.
 - Se recomienda la vigilancia del carcinoma de células basales y otras neoplasias cutáneas incluyendo melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi y carcinoma de células de Merkel mediante la realización de un examen de la piel previo al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses, según criterio clínico. Si se detectan lesiones dudosas, se debe derivar a los pacientes a un dermatólogo. Se debe advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
- Recomendaciones específicas relativas a la vacunación para pacientes que inician el tratamiento con fingolimod.
 - Comprobar el estado de anticuerpos frente al virus varicela zóster (VVZ) en los pacientes sin antecedentes de varicela confirmada por un profesional sanitario o sin la certeza documentada de haber completado la vacunación contra la varicela. Si el resultado es negativo, se recomienda seguir un ciclo de vacunación completo de la vacuna de la varicela y el inicio del tratamiento se debe posponer 1 mes para permitir que la vacunación alcance un efecto completo.
- Se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente a su médico los signos y síntomas de infecciones durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y hasta los dos meses después de su interrupción.
 - En pacientes que presenten signos y síntomas consistentes con encefalitis, meningitis criptocócica o meningoencefalitis, se debe realizar una evaluación diagnóstica rápidamente; si se diagnostica, se debe iniciar un tratamiento adecuado.
 - Se notificaron casos graves, de amenaza para la vida y en ocasiones mortales de encefalitis, meningitis o meningoencefalitis causados por el virus herpes simple (VHS) y VVZ durante el tratamiento con Fingolimod Mylan.
 - Se han recibido notificaciones de meningitis criptocócica (a veces mortal) después de

- aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
- Ha habido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tras aproximadamente 2 - 3 años de tratamiento en monoterapia, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento. Los médicos deben vigilar los síntomas clínicos o los hallazgos en RM indicativos de LMP. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan hasta que se haya descartado una LMP.
 - Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH en la experiencia poscomercialización. Para el cáncer asociado a VPH se recomienda realizar a los pacientes pruebas de detección del cáncer incluyendo la prueba de Papanicolaou y la vacunación, de acuerdo con las prácticas habituales.
- Se debe considerar realizar una evaluación oftalmológica completa:
- 3 - 4 meses después de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan para la detección precoz de alteración visual por edema macular inducida por el medicamento.
 - Durante el tratamiento con Fingolimod Mylan en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes de uveítis.
- Fingolimod Mylan es teratogénico. Está contraindicado en mujeres en edad fértil (incluyendo chicas adolescentes) que no utilicen un método anticonceptivo efectivo y en mujeres embarazadas.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe confirmar el resultado negativo de un test de embarazo y esto se debe repetir a intervalos adecuados.
 - Antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil, incluyendo las chicas adolescentes, sus padres (o representantes legales) y cuidadores, de los riesgos graves de Fingolimod Mylan para el feto, con ayuda de la tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo.
 - Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento.
 - Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod Mylan, se debe discontinuar el tratamiento. En el caso que se interrumpa el tratamiento con Fingolimod Mylan debido a un embarazo o a la planificación de un embarazo, se debe considerar la posibilidad de reactivación de la enfermedad. El médico debe advertir del riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento con Fingolimod Mylan y se deben realizar ecografías.
 - El tratamiento con Fingolimod Mylan se debe interrumpir 2 meses antes de planificar un embarazo.
- Se han notificado algunos casos de insuficiencia hepática aguda que requirieron un trasplante de hígado, y daño hepático clínicamente significativo. Por lo tanto, se debe hacer un seguimiento minucioso de la función hepática.
- Antes de iniciar el tratamiento, se debe disponer de niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (es decir, de los últimos 6 meses).
 - Durante el tratamiento y en ausencia de síntomas clínicos, las transaminasas hepáticas y la bilirrubina sérica se deben controlar a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del tratamiento y a partir de entonces de forma periódica hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan.
 - Durante el tratamiento y en ausencia de síntomas clínicos, si los niveles de transaminasas hepáticas son superiores a 3 pero inferiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin aumento de la bilirrubina sérica, se deben instaurar controles más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP) para

determinar si hay más incrementos y para discernir si se presenta una etiología de la disfunción hepática distinta. El tratamiento con Fingolimod Mylan se debe suspender si los niveles de transaminasas hepáticas son de al menos 5 veces el LSN o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica. Los controles hepáticos deben continuar. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad (incluyendo si se descubre una causa alternativa de la disfunción hepática), el tratamiento con Fingolimod Mylan se puede reanudar en base a una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo del paciente.

- Se debe administrar la dosis aprobada de 0,5 mg una vez al día (o 0,25 mg una vez al día en pacientes pediátricos de 10 años de edad y en adelante con un peso corporal ≤ 40 kg). No se han autorizado otras dosis de tratamiento.
- Durante la experiencia poscomercialización, se ha observado raramente exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan. Se debe considerar la posibilidad de recurrencia de la actividad de la enfermedad excepcionalmente elevada.
- Se han notificado casos de convulsiones, incluyendo estatus epiléptico. Los médicos deben vigilar las convulsiones y sobre todo en pacientes con enfermedades subyacentes o con antecedentes de epilepsia preexistente o antecedentes familiares de epilepsia.
- Los médicos deben reevaluar de forma anual el beneficio del tratamiento con Fingolimod Mylan frente al riesgo en cada paciente, especialmente en pacientes pediátricos.
- Los médicos deben proporcionar a los pacientes/padres/cuidadores la guía para el paciente/padres/cuidadores y la tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo.

El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos es similar al de los adultos y por tanto las advertencias y precauciones en adultos también se aplican a los pacientes pediátricos.

Específicamente con pacientes pediátricos, los médicos deben también:

- Evaluar la escala de Tanner y medir la altura y peso según la práctica clínica habitual.
- Realizar monitorización cardiovascular.
- Tomar precauciones cuando se administre la primera dosis/los pacientes cambien de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, debido al potencial de bradiarritmia.
- Monitorizar los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión y ansiedad.
- Enfatizar a los pacientes el cumplimiento del tratamiento y el uso indebido, especialmente en relación a la interrupción del tratamiento y la importancia de repetir la monitorización cardíaca.
- Enfatizar los efectos inmunosupresores de Fingolimod Mylan.
- Considerar una programación de vacunación completa antes de comenzar con Fingolimod Mylan.
- Proporcionar guías sobre monitorización de crisis epilépticas.

Guía para el paciente/padres/cuidador

La guía para el paciente/padres/cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:

- Qué es Fingolimod Mylan y cómo funciona.
- Qué es la esclerosis múltiple.
- Los pacientes deben leer el prospecto detenidamente antes de iniciar el tratamiento y deben conservarlo por si necesitan volver a leerlo durante el tratamiento.
- Importancia de notificar las reacciones adversas.
- Los pacientes deben tener un ECG al inicio y una medición de la presión arterial antes de recibir la primera dosis de Fingolimod Mylan.
- Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca durante 6 o más horas después de la primera dosis de Fingolimod Mylan, incluyendo el control del pulso y de la presión arterial cada hora. Los

- pacientes podrían ser monitorizados con un ECG continuo durante las primeras 6 horas. También se debe realizar un ECG a las 6 horas y, en algunas circunstancias, la monitorización supondrá la pernoctación en un centro médico.
- Los pacientes deben llamar a su médico en caso de interrumpir el tratamiento ya que la monitorización de la primera dosis puede tener que repetirse, dependiendo de la duración de la interrupción y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Fingolimod Mylan.
 - Los pacientes deben notificar inmediatamente al médico los síntomas que indican un ritmo cardíaco lento (tales como mareo, vértigo, náuseas o palpitaciones) después de la primera dosis de Fingolimod Mylan.
 - Fingolimod Mylan no está recomendada en pacientes con enfermedad cardíaca o en aquellos pacientes que toman concomitantemente medicamentos que se sabe que disminuyen el ritmo cardíaco, y deben informar a cualquier médico que visiten que ellos están en tratamiento con Fingolimod Mylan.
 - Los signos y síntomas de infecciones, los cuales deben ser notificados inmediatamente al médico durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y hasta dos meses después de su interrupción, y que incluyen:
 - Dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, fiebre, síntomas parecidos a la gripe, náuseas, sarpullido, herpes (culebrilla) y/o confusión o convulsiones (ataques) (pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis provocadas por una infección por hongos o por virus).
 - Síntomas tales como debilidad, cambios visuales o síntomas nuevos o de empeoramiento de la EM (pueden ser síntomas de una leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]).
 - El médico evaluará la necesidad de realizar a los pacientes pruebas de detección del cáncer, incluyendo la prueba de Papanicolaou y la vacunación, para el cáncer asociado a VPH, de acuerdo con las prácticas habituales.
 - Se debe notificar inmediatamente al médico cualquier síntoma de alteración visual durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y hasta dos meses después de finalizar el tratamiento.
 - Fingolimod Mylan es teratogénico. Las mujeres en edad fértil, incluyendo las chicas adolescentes, deben:
 - Ser informadas por su médico antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, sobre los riesgos graves de Fingolimod Mylan para el feto y sobre la contraindicación en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo, con ayuda de la tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo.
 - Realizarse una prueba de embarazo, antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan.
 - Estar utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y al menos durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
 - Notificar inmediatamente al médico cualquier embarazo (intencionado o no intencionado) durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento.
 - Se debe realizar una prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y una monitorización de la función hepática a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y posteriormente de forma periódica, hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan. Los pacientes deben informar a su médico si notan un tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos, orina anormalmente oscura, dolor en el lado derecho de la zona del estómago, cansancio, si tienen menos apetito de lo habitual o padecen náuseas y vómitos sin causa aparente, dado que pueden ser signos de daño hepático.
 - En pacientes con esclerosis múltiple que han sido tratados con Fingolimod Mylan se han notificado casos de cáncer de piel. Los pacientes deben informar a su médico inmediatamente si notan algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño.
 - Pueden aparecer crisis epilépticas. Su médico debe ser informado sobre casos previos de epilepsia en su historia o su historia familiar.

- Detener la terapia con Fingolimod Mylan puede resultar en el regreso de actividad de la enfermedad. Su médico debe decidir cuándo y cómo el paciente debe ser monitorizado después de detener el tratamiento con Fingolimod Mylan.

Específicamente para pacientes pediátricos:

Se debe considerar lo siguiente:

- Los médicos deben evaluar la escala de Tanner y medir la altura y peso según la práctica clínica habitual.
- Se deben tomar precauciones durante la primera dosis de Fingolimod Mylan y cuando los pacientes sean cambiados desde una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg.
- Se sabe que la depresión y ansiedad ocurren con mayor frecuencia en pacientes con esclerosis múltiple y ha sido reportado también en pacientes pediátricos tratados con Fingolimod Mylan.
- Guías de monitorización cardíaca.
- Los pacientes deben asegurar el cumplimiento de la medicación y evitar el uso indebido, especialmente la interrupción del tratamiento, y repetir la monitorización cardíaca.
- Signos y síntomas de infección.
- Guías de monitorización de crisis epilépticas.

Tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo

La tarjeta recordatorio del paciente específica del embarazo debe contener los siguientes mensajes clave:

- Fingolimod Mylan está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.
- Los médicos proporcionarán asesoramiento antes de iniciar el tratamiento y a partir de entonces de forma regular, acerca del riesgo teratogénico de Fingolimod Mylan y de las acciones necesarias para minimizar este riesgo.
- Las pacientes tienen que usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Fingolimod Mylan.
- Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un test de embarazo y el médico debe verificar que el resultado sea negativo. Este se debe repetir a intervalos adecuados.
- El médico informará a las pacientes de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del mismo.
- En el caso de un embarazo, los médicos proporcionarán asesoramiento y evaluación del resultado del embarazo.
- Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento. Si una mujer se queda embarazada o desea quedarse embarazada, se debe discontinuar el tratamiento con Fingolimod Mylan.
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si observan un empeoramiento de la esclerosis múltiple tras interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras
fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas duras

30 cápsulas duras

84 cápsulas duras

98 cápsulas duras

Envase con calendario: 28 cápsulas duras

Envase con calendario: 84 cápsulas duras

Envase de blíster unidosis: 7 x 1 cápsulas duras

Envase de blíster unidosis: 28 x 1 cápsulas duras

Envase de blíster unidosis: 90 x 1 cápsulas duras

Envase de blíster unidosis: 98 x 1 cápsulas duras

Envase de frasco: 90 cápsulas duras

Envase de frasco: 100 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tragar cada cápsula entera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA
--

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublín 15, DUBLÍN,
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

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. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERNA DEL ENVASE MÚLTIPLE (CON BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras
fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cápsula dura

Envase múltiple: 84 cápsulas duras (3 envases de 28)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tragar cada cápsula entera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublín 15, DUBLÍN, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1573/009

EU/1/21/1573/022

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA INTERMEDIA DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras
fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 cápsulas duras. Los componentes de un envase múltiple no pueden venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tragar cada cápsula entera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO

CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublín 15, DUBLÍN, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/022

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras
fingolimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

[Para envases con calendario]

SUN→MON→TUE→WED→THU→FRI→SAT

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES
--

BLÍSTER UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas
fingolimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía oral

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras
fingolimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

90 cápsulas duras

100 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

Tragar cada cápsula entera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublín 15, DUBLÍN, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Fingolimod Mylan 0,5 mg cápsulas duras fingolimod

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Fingolimod Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fingolimod Mylan
3. Cómo tomar Fingolimod Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fingolimod Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fingolimod Mylan y para qué se utiliza

Qué es Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan contiene el principio activo fingolimod.

Para qué se utiliza Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (de 10 años de edad y en adelante) para tratar la esclerosis múltiple remitente recurrente (que cursa con brotes) (EM), particularmente en:

- Pacientes que no responden al tratamiento a pesar de un tratamiento para la EM.
- o
- Pacientes que rápidamente desarrollan EM grave.

Fingolimod Mylan no cura la EM, pero ayuda a disminuir el número de brotes y a disminuir la velocidad de la progresión de las discapacidades físicas debidas a la EM.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central (SNC), constituido por el cerebro y la médula espinal. En la EM la inflamación destruye la vaina protectora (llamada mielina) que recubre los nervios en el SNC e impide que los nervios funcionen correctamente. Este proceso recibe el nombre de desmielinización.

La EM remitente recurrente se caracteriza por ataques (brotes) repetidos de síntomas del sistema nervioso que son un reflejo de la inflamación que ocurre en el SNC. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero por lo general consisten en dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (entumecimiento), problemas de visión o trastornos del equilibrio. Los síntomas de un brote pueden desaparecer por completo cuando finaliza el brote, pero algunos problemas pueden permanecer.

Cómo funciona Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan ayuda a combatir los ataques del sistema inmunitario sobre el SNC al disminuir la capacidad de algunos glóbulos blancos sanguíneos (linfocitos) para moverse libremente dentro del organismo y al evitar que lleguen al cerebro y la médula espinal. Ello limita la lesión nerviosa atribuida a la esclerosis múltiple. Este medicamento también reduce algunas de las respuestas

inmunitarias de su organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Fingolimod Mylan

No tome Fingolimod Mylan

- **si es alérgico** al fingolimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una **respuesta inmunitaria disminuida** (debido a un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad o a medicamentos que suprimen el sistema inmunitario).
- si tiene una **infección grave activa o una infección crónica activa** como hepatitis o tuberculosis.
- si tiene un **cáncer activo**.
- si tiene **problemas graves del hígado**.
- **si, en los últimos 6 meses, ha tenido un ataque de corazón, angina de pecho, accidente cerebrovascular o aviso de accidente cerebrovascular o algún tipo de insuficiencia cardíaca**.
- si tiene algún tipo de **latido cardíaco irregular o anormal** (arritmia), incluyendo pacientes en los cuales el electrocardiograma (ECG) muestra prolongación del intervalo QT.
- **si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el latido cardíaco (del corazón)** irregular tales como quinidina, disopiramida, amiodarona o sotalol.
- si está **embarazada** o si es **una mujer en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo efectivo**.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente le aplica o no está seguro, **informe a su médico antes de tomar Fingolimod Mylan**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Fingolimod Mylan

- **si tiene problemas respiratorios graves cuando duerme (apnea del sueño grave)**.
- **si le han dicho que tiene un electrocardiograma anómalo**.
- **si tiene síntomas de ritmo cardíaco lento** (p. ej. mareo, náuseas o palpitaciones).
- **si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que enlentecen su ritmo cardíaco** (tales como betabloqueantes, verapamilo, diltiazem o ivabradina, digoxina, agentes anticolinesterásicos o pilocarpina).
- **si tiene antecedentes de pérdida de conciencia repentina o desmayo (síncope)**.
- **si tiene pensado vacunarse**.
- **si nunca ha tenido la varicela**.
- **si tiene o ha tenido trastornos** u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo (un trastorno del ojo conocido como edema macular, ver más adelante) una inflamación o una infección del ojo (uveítis) **o si tiene diabetes** (que puede causarle problemas en los ojos).
- **si tiene problemas hepáticos**.
- si tiene la **presión arterial alta y que no puede ser controlada con medicamentos**.
- si tiene **problemas pulmonares graves** o “tos del fumador”.

Si cualquiera de los casos mencionados anteriormente se le aplica o no está seguro, **informe a su médico antes de tomar Fingolimod Mylan**.

Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latidos del corazón irregulares

Al inicio del tratamiento o después de tomar la primera dosis de 0,5 mg, en el caso que le hayan cambiado la dosis anterior de 0,25 mg una vez al día, Fingolimod Mylan produce una disminución del ritmo cardíaco. Como resultado de ello, puede que se sienta mareado o cansado, que sea consciente del latido cardíaco, o su presión arterial pueda descender. **Si estos efectos son graves, informe a su médico ya que puede necesitar un tratamiento de forma inmediata**. Este medicamento también puede hacer que los latidos del corazón se vuelvan irregulares, especialmente después de la primera dosis. Los latidos irregulares suelen normalizarse en menos de un día. El ritmo cardíaco lento habitualmente se normaliza en el plazo de un mes. Durante este periodo, generalmente no cabe esperar

ningún efecto del ritmo cardíaco clínicamente significativo.

Su médico le pedirá que permanezca en la consulta o en el hospital durante un mínimo de 6 horas, con controles del pulso y la presión arterial cada hora, después de tomar la primera dosis de Fingolimod Mylan o después de tomar la primera dosis de 0,5 mg, en el caso que le hayan cambiado la dosis anterior de 0,25 mg una vez al día, para que se puedan tomar las medidas adecuadas en caso de que se produzcan efectos adversos que aparecen al inicio del tratamiento. Le deberán hacer un electrocardiograma antes de la primera dosis de este medicamento y tras el periodo de monitorización de 6 horas. Su médico podrá monitorizarle de forma continua su electrocardiograma durante este tiempo. Si después del periodo de 6 horas tiene un ritmo cardíaco muy lento o decreciente, o si su electrocardiograma muestra anomalías, necesitará ser monitorizado durante un periodo más extenso (como mínimo 2 horas más y posiblemente durante la noche, hasta que esto se haya resuelto). Lo mismo puede aplicarse si está reanudando Fingolimod Mylan tras una pausa en el tratamiento, dependiendo tanto de la duración de la pausa como de cuánto tiempo estuvo tomándolo antes de la pausa.

Si tiene, o está en situación de riesgo de tener, latidos irregulares o anómalos, si su electrocardiograma es anómalo, o si tiene una enfermedad cardíaca o insuficiencia cardíaca, puede que Fingolimod Mylan no sea adecuado para usted.

Si ha sufrido desmayos repentinos en el pasado o disminución del ritmo cardíaco, puede que Fingolimod Mylan no sea apropiado para usted. Será evaluado por un cardiólogo (especialista del corazón) que le aconsejará como debe iniciar el tratamiento, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si está tomando otros medicamentos que pueden hacer enlentecer la frecuencia cardíaca, puede que Fingolimod Mylan no sea adecuado para usted. Es necesario que un cardiólogo le evalúe, y sea quien valore si puede cambiar a medicamentos alternativos que no disminuyan el ritmo cardíaco para permitir el tratamiento con Fingolimod Mylan. Si el citado cambio es imposible, el cardiólogo le aconsejará como debe iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, incluyendo la monitorización durante la noche.

Si nunca ha pasado la varicela

Si no ha pasado la varicela, su médico comprobará su inmunidad frente al virus que la causa (virus varicela zóster). Si no está protegido frente al virus, probablemente antes de empezar el tratamiento con Fingolimod Mylan requiera vacunarse. Si así fuera, su médico demorará un mes el inicio del tratamiento una vez completado el ciclo de vacunación.

Infecciones

Fingolimod Mylan reduce el número de glóbulos blancos de la sangre (especialmente el número de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Durante el tratamiento con este medicamento (y hasta dos meses después de que interrumpa el tratamiento), puede contraer infecciones con mayor facilidad. Puede incluso que se agrave una infección que ya padece. Las infecciones pueden ser graves y potencialmente mortales. Si cree que ha contraído una infección, tiene fiebre, tiene síntomas parecidos a la gripe, tiene herpes (culebrilla) o tiene dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, sarpullido y/o confusión o convulsiones (ataques) (los cuales pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis provocadas por una infección por hongos o por el virus del herpes), contacte inmediatamente con su médico porque puede ser grave y mortal.

Si cree que su EM está empeorando (p. ej. debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico inmediatamente, porque pueden ser los síntomas de un trastorno cerebral raro causado por una infección y llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede provocar una discapacidad grave o la muerte. Su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar de tomar fingolimod.

Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (VPH) incluyendo papiloma, displasia, verrugas y cáncer asociado a VPH, en pacientes tratados con Fingolimod Mylan. Su médico valorará si necesita vacunarse contra el VPH antes de iniciar el tratamiento. Si es mujer, su médico también le recomendará realizar revisiones del VPH.

Edema macular

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, el médico podría solicitar que le hagan una exploración del ojo si tiene o ha tenido trastornos visuales u otros signos de inflamación en la zona de la visión central (la mácula) del fondo del ojo, una inflamación o una infección del ojo (uveítis) o diabetes.

Después de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, el médico podría solicitar que le realicen una exploración del ojo al cabo de 3 o 4 meses de tratamiento.

La mácula es una pequeña zona de la retina ubicada en el fondo del ojo que le permite ver formas, colores y detalles con claridad y nitidez. Fingolimod Mylan puede producir la inflamación de la mácula y dicho trastorno se conoce como edema macular. La inflamación suele ocurrir en los primeros cuatro meses de tratamiento.

Si tiene **diabetes** o ha tenido una inflamación del ojo conocida como uveítis, tendrá más probabilidades de padecer un edema macular. En estos casos su médico querrá que se realice controles oculares de forma regular para detectar edema macular.

Si ha tenido edema macular, consúltelo con su médico antes de continuar el tratamiento con Fingolimod Mylan.

Un edema macular puede causar los mismos síntomas visuales a los producidos en un ataque de EM (neuritis óptica). Al principio puede que no tenga síntomas. Es necesario que comunique a su médico cualquier cambio que note en su visión. Su médico podría querer realizarle una exploración del ojo, especialmente si:

- El centro de su campo de visión se vuelve borroso o contiene sombras.
- Aparece una mancha ciega en el centro de su campo de visión.
- Tiene problemas para ver colores o pequeños detalles.

Pruebas de la función hepática

Si tiene problemas hepáticos (del hígado) graves, no debe tomar Fingolimod Mylan. Puede afectar la función hepática. Es probable que usted no perciba ningún síntoma, pero si nota un tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos, orina anormalmente oscura (de color marrón), dolor en su lado derecho de la zona del estómago (abdomen), cansancio, tiene menos apetito de lo habitual o padece náuseas y vómitos sin causa aparente, **informe inmediatamente a su médico**.

Si tiene alguno de esos síntomas después de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, **informe inmediatamente a su médico**.

Antes, durante y después del tratamiento su médico solicitará análisis de sangre para controlar su función hepática. Podría tener de interrumpir el tratamiento con Fingolimod Mylan si los resultados de sus análisis indican un problema con su hígado.

Presión arterial alta

Como Fingolimod Mylan produce un ligero aumento de la presión arterial, su médico querrá que se controle su presión arterial de forma regular.

Problemas pulmonares

Fingolimod Mylan tiene un efecto leve sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves o con “tos del fumador” tienen una mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos.

Recuento sanguíneo

El efecto que se espera del tratamiento con Fingolimod Mylan es reducir la cantidad de glóbulos blancos de su sangre. Este efecto generalmente se normaliza durante los 2 meses después de la interrupción del tratamiento. Si tiene que hacerse análisis sanguíneos, informe al médico de que está tomando este medicamento, ya que si no lo hiciera puede que el médico no entendiera los resultados de los análisis. Para determinados análisis sanguíneos su médico puede necesitar más sangre de lo habitual.

Antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan, su médico confirmará si tiene suficientes glóbulos blancos en su sangre y puede que quiera repetir los controles de forma regular. En caso de que no tenga suficientes glóbulos blancos, podrá tener que interrumpir el tratamiento.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Raramente se ha descrito una condición denominada SEPR en pacientes de esclerosis múltiples tratados con fingolimod. Los síntomas pueden incluir un inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y cambios de la visión. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento, porque puede ser grave.

Cáncer

En pacientes con EM que han sido tratados con fingolimod se han notificado casos de cáncer de piel. Informe a su médico inmediatamente si nota algún nódulo en la piel (p. ej. nódulos brillantes con apariencia de perla), manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales) que con el tiempo cambian de color, forma o tamaño. Antes de comenzar el tratamiento con Fingolimod Mylan, se requiere un examen de la piel para comprobar si tiene algún nódulo en la piel. Su médico también le realizará controles periódicos de la piel durante el tratamiento. Si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante visitarle de forma regular.

En pacientes con EM que han sido tratados con fingolimod se ha notificado un tipo de cáncer del sistema linfático (linfoma).

Exposición al sol y protección frente al sol

Fingolimod debilita su sistema inmune, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV mediante:

- el uso de ropa protectora adecuada.
- la aplicación con regularidad de una crema solar con un índice alto de protección UV.

Lesiones del cerebro inusuales asociadas a brotes de la EM

Se han notificado casos raros de lesiones en el cerebro grandes e inusuales asociadas a brotes de la EM en pacientes tratados con fingolimod. En el caso de brotes graves, su médico valorará la necesidad de realizar una resonancia magnética (RM) para evaluar su estado y decidirá si necesita dejar el tratamiento.

Cambio de otros tratamientos a Fingolimod Mylan

Su médico le puede cambiar directamente de interferón beta, acetato de glatiramer o dimetilfumarato a Fingolimod Mylan si no existen signos de anomalías causadas por el tratamiento previo. Su médico podría tener que realizarle un análisis de sangre para descartar dichas anomalías. Después de interrumpir natalizumab podría tener que esperar durante 2 - 3 meses antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan. Para cambiar de teriflunomida, su médico podría aconsejarle esperar un tiempo o hacer un procedimiento de eliminación acelerado. Si le han tratado con alemtuzumab, es necesario una evaluación minuciosa y comentarlo con su médico para decidir si Fingolimod Mylan es adecuado para usted.

Mujeres en edad fértil

Si Fingolimod Mylan se usa durante el embarazo, puede ser perjudicial para el feto. Antes de iniciar el tratamiento su médico le explicará los riesgos que existen y le pedirá que se haga un test de embarazo

para asegurarse que no está embarazada. Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Fingolimod Mylan. También explica qué debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras toma este medicamento. Durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento, debe utilizar un método anticonceptivo efectivo (ver sección "Embarazo y lactancia").

Empeoramiento de la EM tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan

No deje de tomar este medicamento ni cambie la dosis que le han recetado sin comentarlo antes con su médico.

Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento con Fingolimod Mylan, ya que podría ser grave (ver en sección 3 "Si interrumpe el tratamiento con Fingolimod Mylan" y también sección 4 "Posibles efectos adversos").

Ancianos

La experiencia en fingolimod en pacientes ancianos (de más de 65 años) es limitada. Ante cualquier duda, consúltelo con su médico.

Niños y adolescentes

Fingolimod Mylan no debe administrarse en niños menores de 10 años de edad ya que no ha sido estudiado en pacientes con EM en este grupo de edad.

Las advertencias y precauciones mencionadas anteriormente también se aplican a niños y adolescentes. La siguiente información es especialmente importante para niños y adolescentes y sus cuidadores:

- Antes de que inicie el tratamiento con Fingolimod Mylan, su médico comprobará su estado de vacunaciones. En el caso de que no le hayan administrado ciertas vacunas, puede ser necesario que se las pongan antes de que pueda empezar el tratamiento con este medicamento.
- La primera vez que tome Fingolimod Mylan, o cuando cambie de una dosis diaria de 0,25 mg a una dosis diaria de 0,5 mg, su médico le controlará el ritmo cardíaco y los latidos del corazón (ver el apartado anterior "Ritmo cardíaco lento (bradicardia) y latidos del corazón irregulares").
- Si tiene convulsiones o ataques antes de tomar o mientras toma Fingolimod Mylan, informe a su médico.
- Si sufre de depresión o ansiedad o si durante el tratamiento con Fingolimod Mylan se siente deprimido o con ansiedad, informe a su médico. Puede que necesite un mayor seguimiento.

Otros medicamentos y Fingolimod Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- **Medicamentos que suprimen o modulan al sistema inmunitario**, incluidos **otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la EM**, como interferón beta, acetato de glatirámico, natalizumab, mitoxantrona, teriflunomida, dimetilfumarato o alemtuzumab. No debe utilizar Fingolimod Mylan junto a estos medicamentos debido a que esto podría intensificar el efecto sobre el sistema inmunitario (ver también "No use Fingolimod Mylan").
- **Corticosteroides** debido a un efecto añadido sobre el sistema inmune.
- **Vacunas**. Si necesita una vacuna, informe a su médico en primer lugar. Durante el tratamiento con Fingolimod Mylan y hasta dos meses después de su interrupción, no deberán administrarle cierto tipo de vacunas (vacunas elaboradas con virus vivos atenuados) ya que pueden provocar las infecciones que estas mismas vacunas deberían prevenir. Es posible que otras vacunas no surtan el efecto deseado si se administran durante este periodo de tiempo.
- **Medicamentos que enlentecen el ritmo cardíaco** (por ejemplo los betabloqueantes como el atenolol). El uso de Fingolimod Mylan con estos medicamentos puede intensificar el efecto sobre el ritmo cardíaco durante los primeros días después de iniciar el tratamiento.
- **Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón**, como quinina, disopiramida, amiodarona o sotalol. Si toma alguno de estos medicamentos no debe usar Fingolimod Mylan, ya que esto podría intensificar el efecto sobre los latidos irregulares del corazón (ver también el

- apartado "No tome Fingolimod Mylan").
- **Otros medicamentos:**
 - inhibidores de la proteasa, antiinfecciosos como el ketoconazol, antifúngicos azol, claritromicina o telitromicina.
 - carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (riesgo potencial de reducción de la eficacia de Fingolimod Mylan).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No use Fingolimod Mylan durante el embarazo, ni si tiene intención de quedarse embarazada, ni tampoco si es una mujer que pueda quedarse embarazada y no utiliza un método anticonceptivo efectivo. Si este medicamento se usa durante el embarazo, existe el riesgo de causar daño en el feto. La tasa de malformaciones congénitas observada en bebés expuestos a fingolimod durante el embarazo es de aproximadamente 2 veces más que la observada en la población general (donde la tasa de malformaciones congénitas es aproximadamente del 2 - 3 %). Las malformaciones comunicadas más frecuentemente incluyeron malformaciones cardíacas, renales y musculoesqueléticas.

Por ello, si es una mujer en edad fértil:

- antes de iniciar el tratamiento con Fingolimod Mylan su médico le informará acerca del riesgo para el feto y le pedirá la realización de una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada,
- y
- durante el tratamiento con este medicamento y durante los dos meses posteriores a la interrupción del mismo, tiene que usar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada. Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le entregará una tarjeta que explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Fingolimod Mylan.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Fingolimod Mylan informe inmediatamente a su médico. Su médico decidirá interrumpir el tratamiento (ver en la sección 3 "Si interrumpe el tratamiento con Fingolimod Mylan" y también sección 4 "Posibles efectos adversos"). Le realizarán un seguimiento prenatal específico.

Lactancia

Durante el tratamiento con Fingolimod Mylan no deberá dar el pecho. Pasa a la leche materna y existe el riesgo de que el bebé pueda tener efectos adversos graves.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. No se prevé que Fingolimod Mylan pueda tener influencia en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, al inicio del tratamiento tendrá que permanecer en la consulta médica u hospital durante 6 horas después de tomar la primera dosis de este medicamento. Durante este periodo de tiempo y puede que después, su habilidad para conducir y utilizar máquinas podría verse alterada.

3. Cómo tomar Fingolimod Mylan

El tratamiento con Fingolimod Mylan será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es:

Adultos

La dosis es de una cápsula de 0,5 mg al día.

Niños y adolescentes (de 10 años de edad y en adelante)

La dosis depende del peso corporal:

- *Niños y adolescentes con un peso igual o inferior a 40 kg:* una cápsula de 0,25 mg al día.
- *Niños y adolescentes con un peso superior a 40 kg:* una cápsula de 0,5 mg al día.

A los niños y adolescentes que empiezan con una cápsula de 0,25 mg al día y más adelante alcanzan un peso estable superior a 40 kg, el médico les indicará que cambien a una cápsula de 0,5 mg al día. En este caso, se recomienda repetir el periodo de observación de la primera dosis.

Fingolimod Mylan solo está disponible en cápsulas duras de 0,5 mg que no son adecuadas para niños y adolescentes con un peso corporal igual o inferior a 40 kg.

Hay disponibles otros medicamentos que contienen fingolimod con una concentración de 0,25 mg. Consulte a su médico o farmacéutico.

No exceda la dosis recomendada.

Fingolimod Mylan se usa por vía oral.

Tome Fingolimod Mylan una vez al día con un vaso de agua. Las cápsulas siempre se deben tragar intactas, sin abrirlas. Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

La toma de Fingolimod Mylan cada día a la misma hora le ayudará a recordar el momento en que debe tomar el medicamento.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con este medicamento, consulte con su médico o su farmacéutico.

Si toma más Fingolimod Mylan del que debe

Si ha tomado más de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Fingolimod Mylan

Si ha estado tomando este medicamento durante menos de 1 mes y olvida tomar 1 dosis durante un día entero, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis.

Si ha estado tomando Fingolimod Mylan durante al menos 1 mes y se ha olvidado de tomar su tratamiento durante más de 2 semanas, hable con su médico antes de tomar la siguiente dosis. Su médico puede decidir mantenerle bajo observación en el momento en el que tome la siguiente dosis. Sin embargo, si se ha olvidado de tomar su tratamiento durante un periodo de hasta 2 semanas, puede tomar la siguiente dosis tal y como lo tenía previsto.

Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Fingolimod Mylan

No deje de tomar este medicamento ni cambie la dosis que se debe tomar sin comentarlo antes con su médico.

Fingolimod Mylan permanecerá en su organismo hasta dos meses después de la interrupción del tratamiento. El número de glóbulos blancos de la sangre (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo durante este periodo y es posible que todavía se manifiesten los efectos adversos descritos en este

prospecto. Después de interrumpir el tratamiento con este medicamento podría tener que esperar durante 6 - 8 semanas antes de iniciar un nuevo tratamiento para la EM.

Si debe reanudar el tratamiento con Fingolimod Mylan tras una pausa de más de dos semanas, el efecto sobre el ritmo cardíaco que puede darse al inicio del tratamiento puede repetirse y será necesario que se le monitorice en la consulta médica para reiniciar el tratamiento. No reinicie el tratamiento con este medicamento después de que lo haya interrumpido durante más de dos semanas sin pedir consejo a su médico.

Su médico decidirá si es necesario hacerle un seguimiento tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan y de qué modo. Informe a su médico inmediatamente si cree que su EM está empeorando después de haber interrumpido el tratamiento, ya que podría ser grave.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Tos con expectoración (flema), molestias en el pecho, fiebre (signos de alteraciones pulmonares)
- Infección por virus del herpes (culebrilla o herpes zóster) con síntomas como ampollas, escozor, picor o dolor de la piel, especialmente en la parte superior del cuerpo o la cara. Otros síntomas que puede tener son fiebre y debilidad en la fase temprana de la infección, seguida de insensibilidad, picor o manchas rojas con dolor intenso
- Latido lento del corazón (bradicardia), ritmo del corazón irregular
- Un tipo de cáncer de piel conocido como carcinoma de células basales (CCB) que a menudo se presenta en forma de nódulo con apariencia de perla, aunque también puede tener otras formas
- Se sabe que la población con esclerosis múltiple tiene depresión y ansiedad con mayor frecuencia y también se han notificado en pacientes pediátricos tratados con fingolimod
- Pérdida de peso

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Neumonía, con síntomas como la fiebre, tos, dificultad para respirar
- Edema macular (inflamación en la zona de la visión central de la retina en el fondo del ojo) con síntomas como sombras o una mancha ciega o sin visión en el dentro del campo visual, visión borrosa, problemas para ver colores o detalles
- Disminución del número de plaquetas sanguíneas, lo que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas
- Melanoma maligno (un tipo de cáncer de piel que normalmente se desarrolla a partir de un lunar inusual). Los signos posibles de melanoma incluyen lunares que con el tiempo pueden cambiar de tamaño, forma, grosor o color, o la formación de nuevos lunares. Los lunares pueden producir picor, sangrar o ulcerarse
- Convulsiones, ataques (más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Una enfermedad llamada síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Los síntomas pueden incluir el inicio repentino e intenso de dolor de cabeza, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales
- Linfoma (un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático)
- Carcinoma de células escamosas: un tipo de cáncer de piel que se puede presentar en forma de

bulto (nódulo) firme de color rojo, una llaga con costra, o una nueva llaga sobre una cicatriz existente

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 pacientes)

- Anomalía en el electrocardiograma (inversión de la onda T)
- Tumor relacionado con la infección por el virus del herpes humano 8 (sarcoma de Kaposi)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas, incluyendo síntomas de erupción o urticaria con picor, hinchazón de labios, lengua o cara, que es más probable que aparezcan el día que comienza el tratamiento con Fingolimod Mylan.
- Signos de enfermedad del hígado (incluyendo insuficiencia hepática), tales como tono amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia), náuseas o vómitos, dolor en el lado derecho de la zona del estómago (abdomen), orina oscura (de color marrón), menos apetito de lo habitual, cansancio y resultados anómalos de las pruebas de la función del hígado. En un número pequeño de casos, la insuficiencia hepática podría conllevar un trasplante de hígado.
- Riesgo de una infección cerebral rara llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. También podrían surgir síntomas que podría no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Por lo tanto, si cree que su EM está empeorando o si usted o las personas cercanas a usted advierten cualquier síntoma nuevo o inusual, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Infecciones criptocócicas (un tipo de infección por hongos), incluyendo meningitis criptocócica con síntomas como dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión.
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel). Los signos posibles de carcinoma de células de Merkel incluyen la formación de un bulto (nódulo) indoloro de color carne o rojo azulado, generalmente en la cara, cabeza o cuello. El carcinoma de células de Merkel también se puede presentar en forma de nódulo o masa firme e indolora. La exposición solar a largo plazo y un sistema inmunológico débil pueden afectar el riesgo de desarrollar carcinoma de células de Merkel.
- Tras la interrupción del tratamiento con Fingolimod Mylan, pueden reaparecer los síntomas de la EM y pueden ser peores de lo que eran antes o durante el tratamiento.
- Forma autoinmune de anemia (descenso en la cantidad de glóbulos rojos) en la que se destruyen los glóbulos rojos (anemia hemolítica autoinmune).

Si tiene cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infección por virus de la gripe con síntomas como cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en articulaciones o músculos, fiebre
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Dolor de espalda
- Análisis de sangre con alteraciones de los niveles de enzimas hepáticas
- Tos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Tiña versicolor (infección por hongos en la piel)
- Mareo
- Dolor de cabeza intenso, generalmente acompañado de náuseas, vómitos y sensibilidad a la luz (migraña)
- Nivel bajo de glóbulos blancos (linfocitos, leucocitos)

- Debilidad
- Sarpullido con picor, enrojecimiento de la piel y quemazón (eczema)
- Picor
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertos lípidos (triglicéridos)
- Pérdida de cabello
- Dificultad para respirar
- Depresión
- Visión borrosa (ver también la sección sobre el edema macular bajo el título "Algunos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente graves")
- Hipertensión (Fingolimod Mylan puede producir un leve aumento de la presión arterial)
- Dolor muscular
- Dolor en las articulaciones

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos (neutrófilos)
- Ánimo depresivo
- Náuseas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Cáncer del sistema linfático (linfoma)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación periférica

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, **informe a su médico**.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fingolimod Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster de aluminio/frasco después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25 °C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o tiene signos de haber sido manipulado.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fingolimod Mylan

- El principio activo es fingolimod. Cada cápsula contiene 0,5 mg de fingolimod (como hidrocloreto).
- Los demás componentes son:

- Contenido de la cápsula: hidrogenofosfato de calcio dihidrato, glicina, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
- Tinta de impresión: goma laca (E904), propilenglicol (E1520), óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de potasio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cápsula dura con tapa opaca de color marrón anaranjado y cuerpo opaco de color blanco, con la impresión "MYLAN" sobre "FD 0.5" con tinta negra en la tapa y el cuerpo.

Las cápsulas de Fingolimod Mylan 0,5 mg están disponibles en:

Envases de blíster que contienen 28, 30, 84 o 98 cápsulas duras

Envases múltiples que contienen 3 cajas, cada una con 28 cápsulas duras

Envases con calendario que contienen 28 u 84 cápsulas duras

Envases de blíster unidosos que contienen 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 cápsulas duras

Frascos que contienen 90 o 100 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublín 15, DUBLÍN, Irlanda

Responsable(s) de la fabricación

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, Hungría

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Titular de la autorización:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.