

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (enveloppe dure)

Coiffe opaque de couleur brun-orangé et corps opaque blanc, avec l'inscription « MYLAN » imprimée au-dessus de « FD 0.5 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps. Dimension : environ 16 mm de long.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fingolimod Mylan est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes et pédiatriques âgés de 10 ans et plus suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La posologie recommandée de fingolimod chez l'adulte est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids corporel :

- Patients pédiatriques ayant un poids corporel ≤ 40 kg : une gélule de 0,25 mg par voie orale une fois par jour.
- Patients pédiatriques ayant un poids corporel > 40 kg : une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour.

Les patients pédiatriques qui débutent leur traitement avec des gélules de 0,25 mg et qui atteignent ensuite un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre leur traitement avec des gélules de 0,5 mg.

Lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, il est recommandé de répéter les mêmes mesures de surveillance que celles de l'administration de la première dose.

Fingolimod Mylan n'est pas disponible en dosage de 0,25 mg. Pour ce dosage, il convient d'utiliser d'autres médicaments contenant du fingolimod disponibles sur le marché.

Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu pendant :

- un jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.
- plus de 7 jours au cours des 3^e et 4^e semaines de traitement.
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.

Si l'arrêt du traitement est d'une durée inférieure à ce qui est mentionné ci-dessus, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Fingolimod Mylan doit être administré avec prudence chez les patients âgés de 65 ans ou plus en raison de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale dans les études pivots sur la sclérose en plaques. Sur la base des études de pharmacologie clinique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Insuffisance hépatique

Fingolimod Mylan ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3). Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, le traitement doit être instauré avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants âgés de 10 à 12 ans sont très limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité du fingolimod chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à la voie orale.

Fingolimod Mylan peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Les gélules doivent toujours être avalées entières, sans les ouvrir.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Syndrome d'immunodéficience.

- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.4).
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA) (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du second degré de type Mobitz II ou un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ou une maladie du sinus, en l'absence de port d'un pacemaker (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un intervalle QTc initial ≥ 500 ms (voir rubrique 4.4).
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradyarythmie

L'instauration du traitement entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire, incluant la survenue de cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs (voir rubriques 4.8 et 5.1).

La diminution de la fréquence cardiaque apparaît dans l'heure suivant l'administration de la première dose et est maximale dans les 6 premières heures. Cet effet post-dose persiste au cours des jours suivants, bien qu'habituellement avec une intensité moindre, et diminue habituellement au cours des semaines suivantes. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque moyenne retourne vers sa valeur initiale en un mois. Cependant chez certains patients, la fréquence cardiaque peut ne pas revenir à sa valeur initiale à la fin du premier mois. En général, les troubles de la conduction ont été transitoires et asymptomatiques. Ils n'ont généralement pas nécessité de traitement et se sont résolus dans les 24 premières heures de traitement. Si cela s'avère nécessaire, la diminution de la fréquence cardiaque induite par le fingolimod peut être corrigée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline.

Un électrocardiogramme (ECG) et une mesure de la pression artérielle doivent être réalisés chez tous les patients avant l'administration de la première dose de Fingolimod Mylan et 6 heures après. Tous les patients doivent être surveillés pendant une période de 6 heures afin d'évaluer les signes et symptômes de bradycardie, avec une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Pendant cette période de 6 heures, une surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) est recommandée.

Il est recommandé de prendre les mêmes précautions que celles de l'administration de la première dose lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg.

En cas de survenue de symptômes de bradyarythmie après l'administration, des mesures appropriées doivent être mises en place et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition des symptômes. En cas de nécessité d'un traitement pharmacologique chez un patient au cours de la période de surveillance suivant la première prise, une surveillance en milieu hospitalier jusqu'au lendemain doit être instaurée.

et les mesures de surveillance de la première dose doivent être réitérées après l'administration de la deuxième dose de Fingolimod Mylan.

Si la fréquence cardiaque à la fin de la période des 6 heures suivant l'administration de la première dose est à sa valeur la plus basse (suggérant que l'effet pharmacodynamique maximal sur le cœur n'est pas encore atteint), la surveillance doit être prolongée d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque. De plus, si à la fin de la période des 6 heures, la fréquence cardiaque est < 45 bpm chez les adultes, < 55 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, ou < 60 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 10 à moins de 12 ans, ou si l'on observe sur l'ECG l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur ou si l'intervalle QTc est ≥ 500 ms, la période de surveillance doit être prolongée (au moins jusqu'au lendemain) et jusqu'à résolution des troubles. L'apparition à tout moment d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré doit également conduire à une prolongation de la surveillance (au moins jusqu'au lendemain).

Les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction du traitement par fingolimod en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement. Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu (voir rubrique 4.2).

De très rares cas d'inversion de l'onde T ont été rapportés chez des patients adultes traités par fingolimod. En cas d'inversion de l'onde T, le prescripteur devra s'assurer qu'il n'existe pas de signes ou symptômes d'ischémie myocardique associés. En cas de suspicion d'ischémie myocardique, il est recommandé de prendre l'avis d'un cardiologue.

En raison du risque de troubles du rythme graves ou de bradycardie importante, Fingolimod Mylan est déconseillé chez les patients présentant un bloc sino-auriculaire, des antécédents de bradycardie symptomatique, de syncopes à répétition ou d'arrêt cardiaque, ou chez les patients ayant un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms [femme adulte], QTc > 460 ms [enfant de sexe féminin] ou > 450 ms [homme adulte et enfant de sexe masculin]), une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère (voir également rubrique 4.3). Chez ces patients, un traitement avec ce médicament ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels et il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'instauration du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place lors de l'administration de la première dose. Une surveillance prolongée, au moins jusqu'au lendemain, est recommandée (voir également rubrique 4.5).

Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients présentant des arythmies nécessitant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques de classe Ia et de classe III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie (voir rubrique 4.3).

L'expérience est limitée chez les patients recevant du fingolimod en association avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants (comme le vérapamil ou le diltiazem), ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine). L'initiation d'un traitement par fingolimod étant également associée à un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir également rubrique 4.8, Bradyarythmie), l'utilisation concomitante de ces médicaments au moment de l'initiation du traitement peut être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque. En raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque, un traitement par Fingolimod Mylan est déconseillé chez les patients recevant ces médicaments de façon concomitante (voir également rubrique 4.5). Chez ces patients, un traitement par fingolimod ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si un traitement est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant avant l'instauration du traitement. Si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin de définir les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place pour

initier le traitement et une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée (voir également rubrique 4.5).

Intervalle QT

Dans une étude spécifique de l'intervalle QT conduite aux doses de 1,25 mg ou 2,5 mg de fingolimod à l'état d'équilibre, le traitement par fingolimod a induit un allongement de l'intervalle QTc lorsqu'un effet chronotrope négatif du fingolimod était encore présent, la limite supérieure de l'IC à 90 % étant $\leq 13,0$ ms. Il n'y a pas de relation dose-réponse ou exposition-réponse entre le fingolimod et l'allongement de l'intervalle QTc. Il n'existe pas de signal uniforme d'une incidence accrue de valeurs en dehors des normes de l'intervalle QTc associée au traitement, soit absolues soit par rapport aux valeurs initiales.

La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Dans les études sur la sclérose en plaques, il n'a pas été observé d'effet cliniquement pertinent sur l'allongement de l'intervalle QTc mais les patients à risque d'allongement de l'intervalle QT n'ont pas été inclus dans les essais cliniques.

Les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT doivent être évités chez les patients présentant des facteurs de risque pertinents comme par exemple une hypokaliémie ou un allongement congénital de l'intervalle QT.

Effets immunosuppresseurs

Le fingolimod possède un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque infectieux, incluant des infections opportunistes pouvant être d'issue fatale, et augmente le risque de développer des lymphomes et autres cancers, particulièrement ceux de la peau. Les médecins doivent surveiller étroitement les patients, particulièrement ceux présentant des maladies concomitantes ou des facteurs de risque connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. En cas de risque suspecté, l'arrêt du traitement doit être envisagé au cas par cas par le médecin (voir également rubriques 4.4 « Infections » et « Cancers cutanés » et rubrique 4.8 « Lymphomes »).

Infections

Un effet pharmacodynamique majeur du fingolimod est la réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes périphériques pouvant aller jusqu'à 20 à 30 % de sa valeur initiale. Cela est dû à une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (voir rubrique 5.1).

Avant d'instaurer le traitement par Fingolimod Mylan, une numération formule sanguine (NFS) récente (réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) doit être disponible. Des contrôles de la NFS sont également recommandés régulièrement sous traitement, à 3 mois de traitement puis au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. Un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$, s'il est confirmé, doit entraîner une interruption du traitement jusqu'à normalisation, étant donné qu'au cours des études cliniques, le traitement par fingolimod était interrompu chez les patients présentant un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$.

Chez les patients présentant une infection active sévère, l'instauration du traitement par Fingolimod Mylan doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.

Les effets de Fingolimod Mylan sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir rubrique 4.8). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Lors d'une suspicion d'infection grave chez un patient, l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections doit être envisagé. Durant le traitement, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

L'arrêt temporaire du traitement par Fingolimod Mylan doit être envisagé chez un patient qui développe une infection grave et le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant la reprise du traitement.

Après l'arrêt du traitement, l'élimination du fingolimod peut prendre jusqu'à deux mois et il convient de rester vigilant quant à l'apparition d'éventuelles infections pendant cette période. Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

Infection par le virus de l'herpès

Des cas graves, engageant le pronostic vital, et parfois avec une issue fatale d'encéphalite, de méningite ou de méningo-encéphalite causés par les virus herpès simplex et varicelle-zona ont été rapportés avec le fingolimod à n'importe quel moment du traitement. Si une encéphalite, une méningite ou une méningo-encéphalite herpétique survient, le traitement doit être arrêté et un traitement approprié de l'infection doit être administré.

L'immunité des patients vis-à-vis de la varicelle doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Fingolimod Mylan. Il est recommandé que les patients sans antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou sans documentation d'une vaccination complète contre le virus de la varicelle réalisent une sérologie vis-à-vis du virus varicelle-zona (VZV) avant l'instauration du traitement par fingolimod. Chez les patients ayant une sérologie négative, le respect du calendrier vaccinal est recommandé avant le début du traitement avec ce médicament (voir rubrique 4.8). L'instauration du traitement par fingolimod doit être différée d'un mois afin d'obtenir une efficacité totale de la vaccination.

Méningite à cryptocoques

Des cas de méningite à cryptocoques (infection fongique), parfois avec une issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation après approximativement 2-3 ans de traitement, il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une méningite à cryptocoques (par exemple céphalées accompagnées de troubles neuropsychiatriques tels que confusion, hallucinations, et/ou trouble de la personnalité) doivent faire l'objet d'une recherche diagnostique rapide. En cas de diagnostic de méningite à cryptocoques, le traitement par fingolimod doit être interrompu et un traitement approprié doit être initié. L'avis d'un spécialiste en infectiologie devra être recherché si la réintroduction du traitement par fingolimod est jugée nécessaire.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, des cas de LEMP sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). Il s'agit d'une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La majorité des cas de LEMP ont été rapportés après 2 ans ou plus de traitement par fingolimod. En plus de la durée d'exposition au fingolimod, les autres facteurs de risque de LEMP incluent un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur antérieur, et/ou une lymphopénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$). Les patients les plus à risque doivent être surveillés pour tout signe ou symptôme de LEMP. Bien que le risque estimé semble augmenter avec une exposition cumulée dans le temps, la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue. D'autres cas de LEMP ont été rapportés chez des patients ayant été préalablement traités par natalizumab, traitement connu pour être associé à un risque accru de LEMP. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La mise en évidence à l'IRM peut précéder les symptômes et les signes cliniques. La réalisation d'une IRM annuelle peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé en particulier chez les patients à risque plus élevé de LEMP. Des cas de LEMP asymptomatiques reposant sur les résultats de l'IRM et

la présence d'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté. En cas de LEMP confirmé, le traitement par fingolimod doit être définitivement arrêté (voir également rubrique 4.3).

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) a été rapporté chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P), y compris le fingolimod, qui avaient développé une LEMP et avaient par la suite arrêté le traitement. L'IRIS se présente sous la forme d'un déclin clinique de l'état du patient qui peut être rapide, peut entraîner de graves complications neurologiques ou le décès, et est souvent associé à des changements caractéristiques à l'IRM. Le délai d'apparition de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement par le modulateur du récepteur à la S1P. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.

Infection par le papillomavirus humain (HPV)

Des cas d'infection par le HPV, comprenant des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au HPV, ont été rapportés sous traitement par fingolimod depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). En raison des propriétés immunosuppressives du fingolimod, la vaccination contre le HPV doit être envisagée avant l'instauration du traitement en tenant compte des recommandations vaccinales. Le dépistage du cancer, incluant le test Pap, est recommandé conformément à la prise en charge standard.

Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels, apparaissant généralement au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement, ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg (voir rubrique 4.8). Il est par conséquent recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'instauration du traitement. Si un patient présente des troubles visuels pendant le traitement, un examen du fond d'œil, incluant la macula, doit être réalisé.

Le risque d'œdème maculaire est majoré chez les patients ayant des antécédents d'uvéite et chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.8). Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients diabétiques atteints de sclérose en plaques. Chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite et atteints de sclérose en plaques, il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement, avec des évaluations de contrôle durant le traitement.

La poursuite du traitement chez les patients présentant un œdème maculaire n'a pas été évaluée. Il est recommandé d'interrompre le traitement par Fingolimod Mylan si un patient développe un œdème maculaire. La décision de reprendre ou non le traitement après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour le patient.

Atteinte hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) mais également la gamma glutamyltransférase (GGT) et l'aspartate aminotransaminase (ASAT), ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par fingolimod. Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et d'atteintes hépatiques cliniquement significatives ont également été rapportés. Des signes d'atteinte hépatique, comprenant une élévation marquée des enzymes hépatiques sériques et une élévation de la bilirubine totale, sont survenus dès le dixième jour après la première dose et ont également été rapportés après une utilisation prolongée. Dans les essais cliniques, 8,0 % des patients adultes traités par fingolimod 0,5 mg versus 1,9 % des patients recevant le placebo ont présenté une élévation des ALAT au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par fingolimod et 0,9 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques, le traitement était arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN. Chez certains patients, l'élévation

des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement ce qui corrobore une relation avec le fingolimod. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du traitement.

Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients présentant une atteinte hépatique préexistante sévère (classe C de Child-Pugh) et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une hépatite virale active, l'instauration du traitement doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection, en raison des effets immunosuppresseurs du fingolimod.

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques et la bilirubine sérique doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite jusqu'à deux mois après l'arrêt du fingolimod. En l'absence de symptômes cliniques, si les transaminases hépatiques sont supérieures à 3 mais inférieures à 5 fois la LSN sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente incluant un dosage de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (PAL) doit être instaurée pour déceler toute nouvelle augmentation et chercher une étiologie alternative du dysfonctionnement hépatique. Si les transaminases hépatiques atteignent au moins 5 fois la LSN ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique, le traitement doit être arrêté. La surveillance hépatique doit être poursuivie. Si les taux sériques reviennent à la normale (y compris si une autre cause du dysfonctionnement hépatique est découverte), le fingolimod peut être réintroduit sur la base d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour le patient.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme par exemple des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doivent être contrôlés rapidement et le traitement arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée.

Le traitement ne doit pas être repris à moins qu'une étiologie alternative plausible des signes et symptômes d'atteinte hépatique ne puisse être établie.

Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients présentant une hépatopathie préexistante aient un risque accru de développer une élévation des paramètres hépatiques pendant le traitement par fingolimod, la prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative.

Effets sur la pression artérielle

Les patients présentant une hypertension non contrôlée par un traitement ont été exclus des essais cliniques menés avant la commercialisation et une prudence particulière est recommandée en cas d'administration de Fingolimod Mylan chez des patients présentant une hypertension non contrôlée.

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques (SEP), les patients traités par le fingolimod 0,5 mg ont présenté une augmentation moyenne de la pression artérielle systolique d'environ 3 mm Hg et de la pression diastolique d'environ 1 mm Hg, détectée pour la première fois un mois environ après le début du traitement et persistant avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée contre placebo de 2 ans, une hypertension a été rapportée comme événement indésirable chez 6,5 % des patients sous fingolimod 0,5 mg et 3,3 % des patients sous placebo. En conséquence, la pression artérielle doit être surveillée régulièrement pendant le traitement.

Effets sur l'appareil respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois

après le début du traitement par fingolimod avec stabilisation ultérieure. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir rubrique 4.8).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

De rares cas de syndrome de SEPR ont été rapportés à la dose de 0,5 mg dans les essais cliniques et lors du suivi après commercialisation (voir rubrique 4.8). Les symptômes rapportés incluaient apparition soudaine de céphalées sévères, nausées, vomissements, altération de l'état mental, troubles de la vision et crises épileptiques. Les symptômes de SEPR sont habituellement réversibles mais peuvent évoluer vers un infarctus cérébral ou une hémorragie cérébrale. Un retard dans le diagnostic ainsi que le traitement peuvent entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Si un SEPR est suspecté, le traitement par Fingolimod Mylan doit être arrêté.

Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

Il n'a pas été réalisé d'études évaluant l'efficacité et la tolérance du fingolimod en relais du tériflunomide, du diméthylfumarate ou de l'alemtuzumab. En cas de relais d'un autre traitement de fond de la sclérose en plaques par fingolimod, la demi-vie d'élimination et le mode d'action de ces autres traitements doivent être pris en compte afin d'éviter un effet additif sur le système immunitaire et pour minimiser le risque de réactivation de la maladie. Une NFS est recommandée avant l'initiation de Fingolimod Mylan afin de s'assurer de la résolution des effets immunitaires du traitement antérieur (cytopénie).

Fingolimod Mylan peut généralement être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron ou de l'acétate de glatiramère.

En relais du diméthylfumarate, la fenêtre thérapeutique doit être suffisante pour que la NFS retrouve sa valeur normale avant l'initiation du traitement.

Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, l'élimination du natalizumab dure généralement jusqu'à 2 à 3 mois après son arrêt. Le tériflunomide a également une élimination plasmatique lente. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut durer de quelques mois à 2 ans. Il est recommandé soit de procéder à une élimination accélérée de tériflunomide, conformément à ce qui est précisé dans le résumé des caractéristiques du produit, soit de respecter une fenêtre thérapeutique d'au moins 3,5 mois. Il convient d'être prudent lors du passage d'un traitement par natalizumab ou tériflunomide à un traitement par fingolimod compte tenu des effets cumulatifs potentiels sur le système immunitaire.

L'alemtuzumab possède des effets immunosuppresseurs importants et prolongés. Compte tenu du fait que la durée réelle de ces effets est inconnue, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par fingolimod après administration d'alemtuzumab, sauf si les bénéfices escomptés de ce schéma thérapeutique l'emportent clairement sur les risques encourus par le patient.

La décision d'utiliser de façon prolongée un traitement concomitant par corticoïdes doit être étudiée attentivement.

Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP450

L'association du fingolimod avec des inducteurs puissants du CYP450 doit être réalisée avec précaution.

L'administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Cancers

Cancers cutanés

Des cas de carcinome basocellulaire et autres néoplasmes cutanés, incluant mélanome malin, carcinome spino-cellulaire, sarcome de Kaposi et carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de surveiller l'apparition des lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.

En raison du risque potentiel de développement d'un cancer cutané, les patients traités par fingolimod doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photo-chimiothérapie par UVA (PUVA).

Lymphomes

Des cas de lymphomes ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces cas étaient de nature hétérogène, principalement des lymphomes non hodgkiniens, incluant des lymphomes à cellules B et T. Des cas de lymphomes cutanés à cellules T (mycosis fongoïde) ont été observés. Un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV) a également été observé. En cas de suspicion de lymphome, le traitement doit être arrêté.

Femmes en âge de procréer

En raison du risque pour le fœtus, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque pour le fœtus, doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.6 ainsi que les informations présentées dans le matériel éducatif).

Lésions pseudo-tumorales

De rares cas de lésions pseudo-tumorales associées à une poussée de SEP ont été rapportés depuis la commercialisation. En cas de poussées sévères, une IRM doit être réalisée pour exclure la présence de lésions pseudo-tumorales. Le médecin devra envisager l'arrêt du traitement au cas par cas en prenant en compte les risques et bénéfices pour le patient.

Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») après l'arrêt du fingolimod

Depuis la commercialisation, une exacerbation sévère de la maladie a été observée rarement chez des patients ayant arrêté le fingolimod. Cela a principalement été observé pendant les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement, mais a également été rapporté jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du fingolimod. La prudence est donc requise lors de l'arrêt du traitement. Si l'arrêt du fingolimod est jugé nécessaire, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée et les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes évocateurs et initier si besoin un traitement adapté (voir « Arrêt du traitement » ci-dessous).

Arrêt du traitement

En cas de décision d'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan, une fenêtre de 6 semaines sans traitement est nécessaire pour l'éliminer de la circulation en raison de sa demi-vie (voir rubrique 5.2). Le taux de lymphocytes revient progressivement dans les limites de la normale en un à deux mois après l'arrêt du traitement chez la plupart des patients (voir rubrique 5.1) bien qu'une récupération complète puisse être significativement plus longue chez certains patients. L'instauration d'autres traitements pendant cette période entraînera une exposition concomitante au fingolimod. L'administration d'immunosuppresseurs aussitôt après l'arrêt de Fingolimod Mylan peut induire un effet additif sur le système immunitaire et la prudence est par conséquent recommandée.

Après l'arrêt du traitement par fingolimod à la suite de la survenue d'une LEMP, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (LEMP-IRIS) (voir « Leucoencéphalopathie multifocale progressive » ci-dessus).

La prudence est également requise lors de l'arrêt du traitement en raison du risque d'un « effet rebond » (voir « Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») après l'arrêt du fingolimod » ci-dessus). Si l'arrêt de Fingolimod Mylan est jugé nécessaire, les patients devront être surveillés pendant cette période, à la recherche de signes évocateurs d'un possible « effet rebond ».

Interférence avec les analyses sérologiques

Le fingolimod induisant une diminution du taux sanguin des lymphocytes par redistribution dans les organes lymphoïdes secondaires, la numération des lymphocytes périphériques ne peut pas être utilisée pour évaluer le statut des sous-groupes de lymphocytes chez un patient traité par Fingolimod Mylan. En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, des volumes de sang plus importants sont nécessaires pour les analyses biologiques impliquant la mesure des cellules mononucléaires circulantes.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi des patients pédiatriques est similaire à celui des adultes. En conséquence, les mises en garde et les précautions d'emploi pour les adultes s'appliquent également aux patients pédiatriques.

En particulier, les éléments suivants doivent être pris en compte lors de la prescription de Fingolimod Mylan à des patients pédiatriques :

- Des précautions doivent être prises lors de l'administration de la première dose (voir « Bradyarythmie » ci-dessus). Il est recommandé de prendre les mêmes précautions que celles de l'administration de la première dose lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg.
- Dans l'étude pédiatrique contrôlée D2311, des cas de crises épileptiques, d'anxiété, d'humeur dépressive et de dépression ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients traités par fingolimod que chez les patients traités par interféron bêta-1a. La prudence est nécessaire dans cette population (voir « Population pédiatrique » en rubrique 4.8).
- Des augmentations isolées légères de la bilirubine ont été observées chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.
- Il est recommandé que les patients pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations conformément au calendrier vaccinal actuel avant le début du traitement par Fingolimod Mylan (voir « Infections » ci-dessus).
- Les données disponibles sont très limitées chez les enfants âgés de 10 à 12 ans, ayant un poids inférieur à 40 kg ou de stade Tanner < 2 (voir rubriques 4.8 et 5.1). La prudence est nécessaire dans ces sous-groupes en raison des données très limitées issues de l'étude clinique.
- Les données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

Les traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne doivent pas être co-administrés en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La prudence est également recommandée en cas de relais d'un traitement à longue durée d'action et ayant des effets immunologiques tels que le natalizumab, le tériflunomide ou la mitoxantrone (voir rubrique 4.4). Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, le traitement concomitant des poussées par une corticothérapie de courte durée n'a pas été associé à une augmentation du taux d'infections.

Vaccination

Les vaccinations peuvent être moins efficaces sous traitement par Fingolimod Mylan et jusqu'à deux mois après son arrêt. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut exposer le patient à un risque d'infections et doit par conséquent être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Médicaments induisant une bradycardie

Le fingolimod a été étudié en association avec l'aténolol et le diltiazem. Lors de son administration concomitante avec l'aténolol dans une étude d'interaction chez le volontaire sain, une diminution supplémentaire de 15 % de la fréquence cardiaque a été observée à l'instauration du traitement par fingolimod, cet effet n'étant pas observé avec le diltiazem. Un traitement par Fingolimod Mylan est déconseillé chez les patients recevant des bêta-bloquants ou d'autres médicaments susceptibles d'induire une bradycardie tels que les antiarythmiques de classe Ia et de classe III, les inhibiteurs calciques (comme le vérapamil ou le diltiazem), l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine, en raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si un traitement par ce médicament est envisagé, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité afin d'évaluer la possibilité d'une alternative par un traitement non bradycardisant ou de définir les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place pour initier le traitement ; si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté, une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances actives sur le fingolimod

Le fingolimod est métabolisé essentiellement par le CYP4F2. D'autres isoenzymes, par exemple le CYP3A4, peuvent également contribuer à son métabolisme, notamment en cas d'induction puissante du CYP3A4. Il n'est pas attendu que les inhibiteurs puissants des protéines de transport modifient le devenir du fingolimod. La co-administration avec le kétoconazole a entraîné une multiplication par 1,7 de l'exposition (ASC) au fingolimod et au phosphate de fingolimod (fingolimod-P) par l'inhibition du CYP4F2. La prudence s'impose en cas de co-administration de médicaments pouvant inhiber le CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, certains macrolides tels que la clarithromycine ou la télichromycine).

L'administration concomitante de la carbamazépine 600 mg 2 fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de fingolimod 2 mg a entraîné une diminution de l'ASC du fingolimod et de son métabolite d'environ 40 %. D'autres inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4, comme par exemple la rifampicine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'éfavirenz et le millepertuis, peuvent entraîner une diminution d'au moins autant de l'ASC du fingolimod et de son métabolite. Leur administration concomitante doit être réalisée avec précaution en raison de la diminution potentielle de l'efficacité. L'administration concomitante avec le millepertuis n'est cependant pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques du fingolimod avec d'autres substances actives

Il est peu probable que le fingolimod interagisse avec les substances actives qui sont éliminées essentiellement par les isoenzymes du CYP450 ou par les substrats des principales protéines de transport.

La co-administration du fingolimod avec la ciclosporine n'a pas induit de modification de l'exposition à la ciclosporine ou au fingolimod. Il n'est donc pas attendu que le fingolimod modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.

L'administration concomitante de fingolimod avec des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) n'a entraîné aucune modification de l'exposition aux contraceptifs oraux. Il n'a pas été réalisé d'études d'interactions avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, mais il n'est pas attendu d'effet du fingolimod sur l'exposition à ces contraceptifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Le fingolimod est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées du risque grave pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 2 mois suivant l'arrêt du fingolimod, car il est éliminé de l'organisme en 2 mois environ après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans le matériel éducatif. Ces mesures doivent être appliquées avant que le fingolimod ne soit prescrit et pendant le traitement.

Quand le traitement est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Les données rapportées chez l'homme après la commercialisation suggèrent que l'utilisation du fingolimod pendant la grossesse est associée à un risque de malformations congénitales deux fois plus élevé chez les nourrissons nés de mères exposées au fingolimod pendant la grossesse en comparaison au taux observé dans la population générale (2-3 % ; EUROCAT).

Les malformations majeures fréquemment rapportées étant les suivantes :

- Cardiopathies congénitales, telles que anomalies du septum auriculaire et ventriculaire, tétralogie de Fallot
- Anomalies rénales
- Anomalies musculo-squelettiques

Il n'existe pas de données sur les effets du fingolimod sur le travail et l'accouchement.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant pertes fœtales et malformations des organes, notamment persistance du canal artériel et malformation du septum interventriculaire (voir rubrique 5.3). Il est de plus connu que le récepteur cible du fingolimod (récepteur à la sphingosine 1 phosphate) est impliqué dans la formation du système vasculaire au cours de l'embryogenèse.

Par conséquent, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Il doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse (voir rubrique 4.4). Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le fingolimod doit être arrêté. Un avis médical doit être pris concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement, et des échographies doivent être effectuées.

Allaitement

Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation (voir rubrique 5.3). Compte tenu de la survenue potentielle d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, les femmes traitées par Fingolimod Mylan ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Les données des études précliniques ne semblent pas indiquer que le fingolimod soit associé à un risque accru de diminution de la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le fingolimod n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, des étourdissements ou une somnolence peuvent parfois survenir au début du traitement. Il est recommandé de surveiller les patients pendant 6 heures après l'administration de la première dose de Fingolimod Mylan (voir rubrique 4.4, « Bradyarythmie »).

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) à la dose de 0,5 mg étaient les céphalées (24,5 %), l'augmentation des enzymes hépatiques (15,2 %), la diarrhée (12,6 %), la toux (12,3 %), la grippe (11,4 %), la sinusite (10,9 %) et les maux de dos (10,0 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et issus de l'expérience après commercialisation via la notification spontanée ou la littérature sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très fréquent :	Grippe
	Sinusite
Fréquent :	Infections à Herpes virus
	Bronchite
	<i>Pityriasis versicolor</i>
Peu fréquent :	Pneumonie
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**
	Infections à cryptocoques**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent :	Carcinome basocellulaire
Peu fréquent :	Mélanome malin****
Rare :	Lymphome***
	Carcinome spino-cellulaire*****
Très rare :	Sarcome de Kaposi*****
Fréquence indéterminée :	Carcinome à cellules de Merkel***
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Lymphopénie
	Leucopénie
Peu fréquent :	Thrombopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie hémolytique auto-immune***
	Œdème périphérique
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement***
	Syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS)**

Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensation vertigineuse
	Migraine
Peu fréquent :	Crise épileptique
Rare :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*
Fréquence indéterminée :	Exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod***
Affections oculaires	
Fréquent :	Vision trouble
Peu fréquent :	Cedème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent :	Bradycardie
	Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare :	Inversion de l'onde T***
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent :	Nausées***
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique aiguë***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Eczéma
	Alopécie
	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Dorsalgies
Fréquent :	Myalgies
	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Asthénie

Investigations	
Très fréquent :	Élévation des enzymes hépatiques (élévation de l'alanine transaminase, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
Fréquent :	Perte de poids*** Hypertriglycémie
Peu fréquent :	Diminution du taux de neutrophiles
* ** *** ****	La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée au fingolimod d'approximativement 10 000 patients dans l'ensemble des études cliniques. LEMP, IRIS et infections à cryptocoques (dont des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4). Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature. La catégorie de fréquence et l'évaluation du risque sont basées sur une exposition au fingolimod 0,5 mg estimée à plus de 24 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, les taux globaux d'infections (65,1 %) à la dose de 0,5 mg ont été similaires à ceux observés avec le placebo. Cependant, les infections respiratoires basses, essentiellement des bronchites et dans une moindre mesure les infections herpétiques et les pneumonies, ont été plus fréquentes chez les patients traités par fingolimod.

Des cas d'infection disséminée au virus de l'herpès, incluant des cas fatals, ont été rapportés, y compris à la dose de 0,5 mg.

Depuis la commercialisation, des cas d'infections avec des pathogènes opportunistes, notamment viraux (par ex. virus varicelle-zona [VZV], JCV à l'origine de LEMP, virus de l'herpès simplex [VHS]), fongiques (par ex. cryptocoques comprenant des méningites à cryptocoques) ou bactériens (par ex. mycobactéries atypiques), ont été rapportés, dont certaines avec une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Des cas d'infection par le HPV, comprenant des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au HPV, ont été rapportés sous traitement par fingolimod depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4). En raison des propriétés immunosuppressives du fingolimod, la vaccination contre le HPV doit être envisagée avant l'instauration du traitement en tenant compte des recommandations vaccinales. Le dépistage du cancer, incluant le test Pap, est recommandé conformément à la prise en charge standard.

Œdème maculaire

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, 0,5 % des patients traités à la dose recommandée de 0,5 mg et 1,1 % des patients traités à la dose supérieure de 1,25 mg ont développé un œdème maculaire. La majorité des cas est survenue au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement. Certains patients présentaient une vision trouble ou une baisse d'acuité visuelle, mais d'autres étaient asymptomatiques et le diagnostic a été établi lors d'un examen ophtalmologique de routine. En général, l'œdème maculaire a régressé ou s'est résorbé spontanément après l'arrêt du traitement. Le risque de récurrence après une nouvelle exposition n'a pas été évalué.

L'incidence de l'œdème maculaire est plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques ayant des antécédents d'uvéite (17 % versus 0,6 % chez les patients sans antécédent d'uvéite). Le fingolimod n'a pas été étudié chez des patients atteints de sclérose en plaques et de diabète, une maladie associée à un risque accru d'œdème maculaire (voir rubrique 4.4). Lors des études cliniques en transplantation rénale dans lesquelles des patients diabétiques avaient été inclus, le traitement par fingolimod 2,5 mg et 5 mg a entraîné une multiplication par 2 de l'incidence de l'œdème maculaire.

Bradyarythmie

L'instauration du traitement entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, la diminution maximale de la fréquence cardiaque a été observée dans les 6 heures après l'instauration du traitement, avec une diminution de la fréquence cardiaque moyenne de 12-13 battements par minutes (bpm) avec fingolimod 0,5 mg. Une fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm chez les patients adultes, et inférieure à 50 bpm chez les patients pédiatriques traités par fingolimod 0,5 mg, a rarement été observée. La fréquence cardiaque moyenne tendait vers sa valeur initiale en un mois avec la poursuite du traitement. La bradycardie a été généralement asymptomatique, mais certains patients ont présenté des symptômes légers à modérés, incluant hypotension, sensations vertigineuses, fatigue et/ou palpitations, qui se sont résolus dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement (voir également rubriques 4.4 et 5.1).

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'ECG) a été détecté après l'instauration du traitement chez les patients adultes et pédiatriques. Dans les essais cliniques chez les adultes, il est survenu chez 4,7 % des patients sous fingolimod 0,5 mg, 2,8 % des patients sous interféron bêta-1a intramusculaire et 1,6 % des patients sous placebo. Un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré a été détecté chez moins de 0,2 % des patients adultes sous fingolimod 0,5 mg. Depuis la commercialisation, des cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs ont été observés au cours de la période de surveillance de 6 heures suivant la première dose de fingolimod. Les patients ont récupéré spontanément. En général, les anomalies de la conduction observées tant dans les études cliniques que depuis la commercialisation ont été transitoires, asymptomatiques et se sont résolues dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement. Bien qu'une intervention médicale n'ait pas été nécessaire chez la majorité des patients, un patient sous fingolimod 0,5 mg a reçu de l'isoprénaline pour un bloc auriculo-ventriculaire asymptomatique du deuxième degré de type Mobitz I.

Depuis la commercialisation, des cas isolés d'événements d'apparition retardée, dont un cas d'asystolie transitoire et un décès inexpliqué, sont survenus dans les 24 heures suivant la première prise. Ces cas ont été biaisés par la présence de traitements concomitants et/ou des pathologies pré-existantes. La relation de causalité entre le fingolimod et ces événements est incertaine.

Pression artérielle

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, fingolimod 0,5 mg a été associé à une augmentation moyenne d'environ 3 mm Hg de la pression systolique et d'environ 1 mm Hg de la pression diastolique, se manifestant un mois environ après le début du traitement. Cette augmentation a persisté avec la poursuite du traitement. Une hypertension a été rapportée chez 6,5 % des patients recevant fingolimod 0,5 mg et 3,3 % des patients sous placebo. Depuis la commercialisation, des cas d'hypertension artérielle pouvant nécessiter un traitement par antihypertenseurs ou l'arrêt du fingolimod ont été rapportés dans le premier mois suivant l'instauration du traitement, ainsi que le premier jour de traitement (voir également rubrique 4.4 Effets sur la pression artérielle).

Fonction hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez les patients adultes et pédiatriques atteints de sclérose en plaques et traités par fingolimod. Au cours des études cliniques, 8,0 % et 1,8 % des patients adultes traités par fingolimod 0,5 mg ont présenté une élévation asymptomatique des taux sériques des ALAT $\geq 3 \times$ LSN (limite supérieure de la normale) et $\geq 5 \times$ LSN respectivement. Les élévations des transaminases hépatiques ont été observées à nouveau chez certains patients après la réintroduction du traitement, ce qui corrobore une relation avec le médicament. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques des ALAT sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du traitement. Chez un petit nombre de patients (10 patients recevant 1,25 mg, 2 patients recevant 0,5 mg) qui présentaient des élévations des ALAT $\geq 5 \times$ LSN et qui ont poursuivi le traitement par fingolimod, les taux se sont normalisés en 5 mois environ (voir également rubrique 4.4 Fonction hépatique).

Troubles du système nerveux

Au cours des études cliniques, de rares cas d'événements impliquant le système nerveux sont survenus chez des patients traités par fingolimod à doses élevées (1,25 mg ou 5,0 mg) dont des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques et des troubles neurologiques atypiques tels que des événements de type encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM).

Des cas de crises épileptiques y compris des états de mal épileptique, ont été rapportés lors de l'utilisation du fingolimod dans les études cliniques et après la commercialisation.

Troubles vasculaires

Les rares cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs sont survenus chez des patients traités par fingolimod à des doses élevées (1,25 mg).

Système respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois après le début du traitement par fingolimod et sont ensuite restées stables. À 24 mois, la diminution en pourcentage du VEMS théorique par rapport aux valeurs initiales a été de 2,7 % sous fingolimod 0,5 mg et de 1,2 % sous placebo, différence qui a disparu après arrêt du traitement. Les diminutions de la DLCO à 24 mois ont été de 3,3 % sous fingolimod 0,5 mg et 2,7 % sous placebo (voir aussi la rubrique 4.4, « Effets sur l'appareil respiratoire »).

Lymphomes

Des cas de lymphomes de différents types, incluant un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV), ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation. L'incidence des cas de lymphomes non hodgkiniens (à cellules B et T) était plus importante dans les essais cliniques que celle attendue dans la population générale. Des cas de lymphomes à cellules T ont également été rapportés depuis la commercialisation, dont des cas de lymphomes cutanés à cellules T (mycosis fongoïde) (voir aussi la rubrique 4.4, « Cancers »).

Syndrome hémophagocytaire (SHP)

De très rares cas de SHP d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod dans un contexte d'infection. Le SHP est une maladie rare qui a été décrite en association à des infections, dans un contexte d'immunosuppression et dans certaines maladies auto-immunes.

Population pédiatrique

Dans l'étude pédiatrique contrôlée D2311 (voir rubrique 5.1), le profil de sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques (âgés de 10 à moins de 18 ans) recevant du fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg une fois par jour était globalement similaire à celui observé chez les patients adultes. Toutefois, il a été observé plus de troubles neurologiques et psychiatriques dans cette étude. La prudence est nécessaire dans cette population en raison des données très limitées issues de l'étude clinique.

Dans l'étude pédiatrique, des cas de crises épileptiques ont été rapportés chez 5,6 % des patients traités par fingolimod et chez 0,9 % des patients traités par interféron bêta-1a.

La dépression et l'anxiété sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques. Des cas de dépression et d'anxiété ont également été rapportés chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.

Des augmentations isolées légères de la bilirubine ont été observées chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 80 fois la dose recommandée (0,5 mg) ont été bien tolérées chez des volontaires sains adultes. À la dose de 40 mg, 5 des 6 sujets ont rapporté une oppression ou une gêne thoracique légère cliniquement compatible avec une réactivité des petites voies aériennes.

Le fingolimod peut induire une bradycardie dès l'initiation du traitement. La diminution de la fréquence cardiaque apparaît généralement dans l'heure suivant l'administration de la première dose et est particulièrement marquée au cours des 6 premières heures. L'effet chronotrope négatif du fingolimod persiste au-delà de 6 heures et s'atténue progressivement au cours des jours de traitement suivants (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations). Des cas de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, avec des cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si le surdosage a lieu lors d'une première exposition à Fingolimod Mylan, il est important de placer les patients sous surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) et de mesurer la fréquence cardiaque et la pression artérielle toutes les heures, au moins au cours des 6 premières heures (voir rubrique 4.4).

De plus, si après 6 heures la fréquence cardiaque est < 45 bpm chez les adultes, < 55 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, ou < 60 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 10 ans et moins de 12 ans, ou si on observe à l'ECG réalisé 6 heures après la première dose l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur ou si l'intervalle QTc est ≥ 500 ms, la période de surveillance doit être prolongée au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à résolution des troubles. L'apparition à tout moment d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré doit également conduire à une prolongation de la surveillance jusqu'au lendemain.

Le fingolimod ne peut pas être éliminé par dialyse ou par échange plasmatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs,
Code ATC : L04AE01

Mécanisme d'action

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate. Il est métabolisé par la sphingosine kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif. Le phosphate de fingolimod se lie à des concentrations nanomolaires faibles aux récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le système nerveux central (SNC). En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion. Des études chez l'animal ont montré que cette redistribution diminue l'infiltration des lymphocytes pathogènes, incluant les cellules Th17 pro-inflammatoires, dans le SNC, où ils seraient impliqués dans l'inflammation des nerfs et les lésions du tissu nerveux. Les études chez l'animal et les expérimentations *in vitro* indiquent que le fingolimod peut aussi agir par son interaction avec les récepteurs à la S1P présents sur les cellules neurales.

Effets pharmacodynamiques

Dans les 4 à 6 heures suivant la première administration de fingolimod 0,5 mg, le taux de lymphocytes dans le sang périphérique diminue jusqu'à environ 75 % de la valeur initiale. Avec une administration quotidienne continue, le taux de lymphocytes continue à diminuer sur une période de deux semaines, pour atteindre un taux minimal d'environ 500 cellules/microlitre ou environ 30 % de la valeur initiale. Un taux minimal inférieur à 200 cellules/microlitre a été observé chez 18 % des patients lors d'au moins un contrôle de la numération. Des taux de lymphocytes faibles sont maintenus en cas d'administration quotidienne chronique. La majorité des lymphocytes T et B circulants transitent en permanence par les organes lymphoïdes et sont les principales cellules ciblées par le fingolimod. Environ 15 à 20 % des lymphocytes T ont un phénotype de cellules T mémoires effectrices, cellules jouant un rôle important dans la surveillance immunitaire périphérique. La caractéristique de ce sous-groupe de lymphocytes étant de ne pas pénétrer dans les organes lymphoïdes, ils ne sont pas affectés par le fingolimod. L'augmentation du taux de lymphocytes périphériques est manifeste en quelques jours après l'arrêt du traitement et en général, le taux revient à la normale en un à deux mois. L'administration chronique de fingolimod entraîne une légère diminution du taux de neutrophiles, à environ 80 % de la valeur initiale. Le fingolimod n'a pas d'effet sur les monocytes.

Le fingolimod provoque une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et diminue la conduction auriculo-ventriculaire en début de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). La diminution maximale de la fréquence cardiaque est observée dans les 6 heures suivant l'administration, 70 % de l'effet chronotrope négatif étant atteint le premier jour. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque revient à sa valeur initiale en un mois. La diminution de la fréquence cardiaque induite par le fingolimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine ou d'isoprénaline. Le salmétérol inhalé s'est révélé avoir un effet chronotrope positif modeste. Une augmentation des extrasystoles auriculaires est observée lors de l'instauration du traitement par fingolimod, mais sans incidence accrue des fibrillation/flutter auriculaires ou des arythmies ou ectopies ventriculaires. Le traitement par fingolimod n'est pas associé à une diminution du débit cardiaque. Le traitement n'affecte pas les réponses cardiaques autonomes, incluant la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'effort.

Le récepteur SIP4 pourrait partiellement contribuer à l'effet mais il n'a pas été le principal responsable de la déplétion lymphoïde. Les mécanismes de bradycardie et de vasoconstriction ont également été étudiés *in vitro* chez des cobayes et dans l'aorte et les artères coronaires isolées de lapins. Il a été conclu que la bradycardie pourrait être principalement induite par l'activation des canaux potassiques à rectification entrante ou des canaux K⁺ à rectification entrante activés par les protéines G (IKACH/GIRK) et que la vasoconstriction semble induite par un mécanisme dépendant de la Rho kinase et du calcium.

L'administration de doses uniques ou répétées de 0,5 mg et 1,25 mg de fingolimod pendant deux semaines n'est pas associée à une augmentation détectable de la résistance des voies aériennes, mesurée par le VEMS et le débit expiratoire maximal (DEM) 25-75. Cependant, des doses uniques de fingolimod ≥ 5 mg (soit 10 fois la dose recommandée) sont associées à une augmentation dose-dépendante de la résistance des voies aériennes. L'administration de doses répétées de 0,5 mg, 1,25 mg ou 5 mg n'est pas associée à une diminution de l'oxygénation ou à une désaturation en oxygène lors de l'effort ou à une augmentation de la réactivité des voies aériennes à la méthacholine. Les sujets traités par fingolimod ont une réponse bronchodilatatrice normale aux bêta-agonistes inhalés.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du fingolimod a été démontrée dans deux études visant à évaluer les doses de 0,5 mg et 1,25 mg une fois par jour chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR). Les patients adultes inclus dans les deux études avaient présenté au moins 2 poussées au cours des deux années précédentes ou au moins 1 poussée au cours de l'année précédente. Les scores

sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Score*) étaient compris entre 0 et 5.5. Une troisième étude ciblant la même population adulte s'est terminée après l'enregistrement du fingolimod.

L'étude D2301 (FREEDOMS) était une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de 2 ans, conduite chez 1 272 patients (n = 425 sous 0,5 mg, 429 sous 1,25 mg, 418 sous placebo). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de : 37 ans pour l'âge, 6,7 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2.0 pour le score EDSS. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 1. Il n'a pas été observé de différence significative entre les doses de 0,5 mg et 1,25 mg quel que soit le critère d'évaluation.

Tableau 1 Étude D2301 (FREEDOMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,18**	0,4
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	70 %**	46 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois† Rapport de risque (IC95 %)	17 % 0,70 (0,52 ; 0,96)*	24 %
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard. ** p < 0,001, *p < 0,05 par rapport au placebo Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluable a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

Les patients ayant achevé la période principale de 24 mois de l'étude FREEDOMS avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en aveugle de dose (D2301E1) et de recevoir un traitement par fingolimod. Au total, 920 patients ont été inclus (n = 331 ont poursuivi à la dose de 0,5 mg, 289 ont continué à la dose 1,25 mg, 155 sont passés du placebo à une dose de 0,5 mg et 145 sont passés du placebo à une dose de 1,25 mg). Après 12 mois (mois 36), 856 patients (93 %) étaient toujours dans l'étude. Entre les mois 24 et 36, le taux annualisé de poussées (TAP) des patients restés sous fingolimod 0,5 mg après l'avoir reçu à cette dose au cours de l'étude principale était de 0,17 (0,21 dans l'étude principale). Le TAP des patients passés du placebo au fingolimod 0,5 mg était de 0,22 (0,42 dans l'étude principale).

Des résultats comparables ont été observés dans une étude (D2309 ; FREEDOMS 2) de phase III, réplique de l'étude FREEDOMS, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 2 ans, menée chez 1 083 patients ayant une SEP-RR (n = 358 sous 0,5 mg, 370 sous 1,25 mg, 355 sous placebo). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de : 41 ans pour l'âge, 8,9 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2,5 pour le score EDSS.

Tableau 2 Étude D2309 (FREEDOMS 2) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,21**	0,4
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	71,5 %**	52,7 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois† Rapport de risque (IC95 %)	25 % 0,83 (0,61 ; 1,12)	29 %
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard. ** p < 0,001 par rapport au placebo Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluable a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

L'étude D2302 (TRANSFORMS) était une étude de phase III d'un an, randomisée, en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif (interféron bêta-1a), conduite chez 1 280 patients (n = 429 sous 0,5 mg, 420 sous 1,25 mg, 431 sous interféron bêta-1a 30 µg en injection intramusculaire une fois par semaine). Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient de : 36 ans pour l'âge, 5,9 ans pour l'ancienneté de la maladie et 2.0 pour le score EDSS. Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 3. Il n'a pas été observé de différence significative entre les doses de 0,5 mg et 1,25 mg quel que soit le critère d'évaluation.

Tableau 3 Étude D2302 (TRANSFORMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,5 mg	Interféron bêta-1a, 30 µg
Critères cliniques		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,16**	0,33
Pourcentage de patients libres de poussée à 12 mois	83 %**	71 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois† Rapport de risque (IC95 %)	6 % 0,71 (0,42 ; 1,21)	8 %

	Fingolimod 0,5 mg	Interféron bêta-1a, 30 µg
Critères IRM		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 12 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 12 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
% de variation du volume cérébral sur 12 mois [médiane (moyenne)]	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progression du handicap définie comme une augmentation de 1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard. * p < 0,01, **p < 0,001 par rapport à l'interféron bêta-1a Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

Les patients ayant achevé la période principale de 12 mois de l'étude TRANSFORMS avaient la possibilité d'entrer dans une étude d'extension en aveugle de dose (D2302E1) et de recevoir un traitement par fingolimod. Au total, 1 030 patients ont été inclus, cependant 3 d'entre eux n'ont pas reçu de traitement (n = 356 ont poursuivi à la dose de 0,5 mg, 330 ont poursuivi à la dose de 1,25 mg, 167 sont passés de l'interféron bêta-1a à une dose de 0,5 mg et 174 sont passés de l'interféron bêta-1a à une dose de 1,25 mg). Après 12 mois (mois 24), 882 patients (86 %) étaient toujours dans l'étude. Entre les mois 12 et 24, le TAP des patients restés sous fingolimod 0,5 mg après l'avoir reçu à cette dose dans l'étude principale était de 0,20 (0,19 dans l'étude principale). Le TAP des patients qui sont passés de l'interféron bêta-1a au fingolimod 0,5 mg était de 0,33 (0,48 dans l'étude principale).

Les résultats combinés des études D2301 et D2302 ont montré une réduction statistiquement significative du taux annualisé de poussées par rapport au comparateur dans les sous-groupes définis selon le sexe, l'âge, le traitement antérieur de la sclérose en plaques, l'activité de la maladie ou le niveau de handicap initial.

Des analyses complémentaires des données des études cliniques ont également démontré l'efficacité du traitement dans des sous-groupes de patients présentant une forme très active de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de doses quotidiennes de fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg (dose sélectionnée sur la base du poids corporel et des mesures d'exposition) ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 10 à < 18 ans atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'étude D2311 (PARADIGMS) était une étude en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif, d'une durée flexible pouvant aller jusqu'à 24 mois, conduite chez 215 patients âgés de 10 à < 18 ans (n = 107 sous fingolimod, 108 sous interféron bêta-1a 30 µg en injection intramusculaire une fois par semaine).

Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient : 16 ans pour l'âge, 1,5 an pour l'ancienneté médiane de la maladie et 1,5 pour le score EDSS. La majorité des patients étaient de stade Tanner 2 ou plus (94,4 %) et pesaient > 40 kg (95,3 %). Dans l'ensemble, 180 (84 %) patients ont terminé la période principale de l'étude sous traitement (n = 99 [92,5 %] sous fingolimod, 81 [75 %] sous interféron bêta-1a). Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Étude D2311 (PARADIGMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg	Interféron bêta- 1a 30 µg
Critères cliniques	N = 107	N = 107#
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,122**	0,675
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	85,7**	38,8
Critères IRM		
Taux annualisé de nouvelles lésions / lésions élargies en T2	n = 106	n = 102
Moyenne ajustée	4,393**	9,269
Nombre de lésions en T1 prenant le Gd par examen au mois 24	n = 106	n = 101
Moyenne ajustée	0,436**	1,282
Taux annualisé d'atrophie cérébrale entre l'inclusion et le mois 24	n = 96	n = 89
Moyenne des moindres carrés	-0,48*	-0,80
# Un patient randomisé ayant reçu l'interféron bêta-1a en injection intramusculaire était incapable d'avaler le médicament double placebo et a été retiré de l'étude. Le patient a été exclu de la population totale d'analyse et de la population de tolérance. * p < 0,05, ** p < 0,001 par rapport à l'interféron bêta-1a. Toutes les analyses des critères cliniques ont été effectuées sur la population totale d'analyse.		

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues chez des volontaires sains adultes, des patients transplantés rénaux adultes et des patients adultes atteints de sclérose en plaques.

Le métabolite pharmacologiquement actif à l'origine de l'efficacité est le phosphate de fingolimod.

Absorption

Le fingolimod est absorbé lentement (t_{max} de 12 à 16 heures) et de façon importante (≥ 85 %). La biodisponibilité orale absolue apparente est de 93 % (intervalle de confiance à 95 % : 79-111 %). Après administration une fois par jour, l'état d'équilibre des concentrations sanguines est atteint en 1 à 2 mois et les concentrations à l'état d'équilibre sont environ 10 fois supérieures à celles observées après la dose initiale.

L'alimentation ne modifie pas la C_{max} ou l'ASC (exposition) du fingolimod. La C_{max} du phosphate de fingolimod est légèrement diminuée de 34 % mais l'ASC n'est pas modifiée. Par conséquent, Fingolimod Mylan peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le fingolimod se distribue de façon importante dans les érythrocytes, la fraction liée aux cellules sanguines étant de 86 % ; celle du phosphate de fingolimod est plus faible (< 17 %). Le fingolimod et le phosphate de fingolimod sont fortement liés aux protéines (à plus de 99 %).

Le fingolimod est largement distribué dans les tissus corporels, avec un volume de distribution d'environ 1 200 ± 260 litres. Une étude chez quatre volontaires sains ayant reçu une dose intraveineuse unique d'un analogue radiomarké du fingolimod a montré qu'il pénétrait dans le cerveau. Dans une étude chez 13 patients de sexe masculin atteints de sclérose en plaques ayant reçu du fingolimod 0,5 mg/j, la quantité moyenne de fingolimod (et de phosphate de fingolimod) dans le

liquide séminal, à l'état d'équilibre, était approximativement 10 000 fois inférieure à la dose orale administrée (0,5 mg).

Biotransformation

Chez l'homme, le fingolimod est transformé par phosphorylation stéréosélective réversible en énantiomère(S) de phosphate de fingolimod pharmacologiquement actif. Le fingolimod est éliminé par métabolisme oxydatif, catalysé essentiellement par le CYP4F2 et possiblement d'autres isoenzymes, puis dégradation similaire à celles des acides gras en métabolites inactifs. La formation d'analogues du fingolimod de type céramide non polaires pharmacologiquement inactifs a également été observée. L'isoenzyme principale impliquée dans le métabolisme du fingolimod est partiellement identifiée et peut être soit le CYP4F2 ou le CYP3A4.

Après administration orale d'une dose unique de fingolimod marqué au ^{14}C , les principaux composés apparentés au fingolimod dans le sang, évalués par leur contribution à l'ASC de la radioactivité totale jusqu'au 34^e jour post-dose, sont le fingolimod (23 %), le phosphate de fingolimod (10 %) et les métabolites inactifs (métabolite acide carboxylique M3 [8 %], métabolite céramide M29 [9 %] et métabolite céramide M30 [7 %]).

Élimination

La clairance sanguine du fingolimod est de $6,3 \pm 2,3$ L/h et la demi-vie d'élimination terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) est de 6 à 9 jours. Les concentrations sanguines de fingolimod et de phosphate de fingolimod diminuent parallèlement pendant la phase terminale, avec des demi-vies comparables pour les deux composés.

Après administration orale, environ 81 % de la dose sont excrétés lentement dans les urines sous forme de métabolites inactifs. Le fingolimod et le phosphate de fingolimod ne sont pas éliminés sous forme inchangée dans les urines mais sont les principaux composants retrouvés dans les fèces, à des quantités représentant pour chacun moins de 2,5 % de la dose. Après 34 jours, 89 % de la dose administrée sont retrouvés.

Linéarité

Après administrations répétées une fois par jour de doses de 0,5 mg ou 1,25 mg, les concentrations de fingolimod et de phosphate de fingolimod augmentent de façon apparemment proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Sexe, origine ethnique et insuffisance rénale

La pharmacocinétique du fingolimod et du phosphate de fingolimod n'est pas différente entre les hommes et les femmes, entre les différents groupes ethniques ou chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la C_{max} du fingolimod n'est observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh), mais l'ASC du fingolimod est augmentée de respectivement 12 %, 44 % et 103 %. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh), la C_{max} du phosphate de fingolimod est diminuée de 22 % et l'ASC n'est pas modifiée significativement. La pharmacocinétique du phosphate de fingolimod n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La demi-vie d'élimination apparente du fingolimod n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, mais elle est prolongée d'environ 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Le fingolimod ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3). Il doit être instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

L'expérience clinique et les données pharmacocinétiques chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Fingolimod Mylan doit être administré avec prudence chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans ou plus), les concentrations de phosphate de fingolimod augmentent de façon apparemment proportionnelle à la dose entre 0,25 mg et 0,5 mg.

La concentration de phosphate de fingolimod à l'état d'équilibre est environ 25 % plus faible chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans ou plus) après l'administration quotidienne de 0,25 mg ou 0,5 mg de fingolimod que la concentration atteinte chez les patients adultes traités par fingolimod 0,5 mg une fois par jour.

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique du fingolimod a été évalué chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les principaux organes cibles ont été le système lymphoïde (lymphopénie et atrophie lymphoïde), les poumons (augmentation du poids, hypertrophie du muscle lisse à la jonction bronchiolo-alvéolaire) et le cœur (effet chronotrope négatif, augmentation de la pression artérielle, anomalies périvasculaires et dégénérescence myocardique) chez plusieurs espèces, les vaisseaux sanguins (vasculopathie) chez le rat seulement dans une étude de 2 ans à des doses de 0,15 mg/kg et plus représentant environ 4 fois l'exposition systémique humaine (ASC) à la dose quotidienne de 0,5 mg.

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans une étude de 2 ans chez le rat à des doses orales de fingolimod allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 2,5 mg/kg, représentant environ 50 fois l'exposition systémique humaine (ASC) à la dose de 0,5 mg. Cependant, dans une étude de 2 ans chez la souris, une incidence accrue de lymphomes malins a été observée à des doses supérieures ou égales à 0,25 mg/kg, représentant environ 6 fois l'exposition systémique humaine (ASC) pour une dose quotidienne de 0,5 mg.

Le fingolimod n'a pas été mutagène ni clastogène dans les études animales.

Il n'a pas eu d'effet sur le nombre ou la motilité des spermatozoïdes, ni sur la fertilité de rats mâles et femelles aux doses maximales testées (10 mg/kg), représentant environ 150 fois l'exposition systémique humaine (ASC) pour une dose quotidienne de 0,5 mg.

Chez le rat, le fingolimod a été tératogène à des doses égales ou supérieures à 0,1 mg/kg. L'exposition de ce médicament à cette dose chez le rat était comparable à celle des patients à la dose thérapeutique (0,5 mg). Les malformations viscérales les plus fréquentes chez les fœtus ont été une persistance du canal artériel et une malformation du septum interventriculaire. Le potentiel tératogène chez le lapin n'a pas pu être évalué totalement ; cependant il a été observé une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale à des doses $\geq 1,5$ mg/kg et une diminution des fœtus viables et un retard de développement fœtal à la dose de 5 mg/kg. L'exposition de ce médicament à ces doses chez le lapin était comparable à celle des patients.

Chez le rat, la survie des petits de la génération F1 a diminué dans la période du post-partum précoce à des doses n'ayant pas entraîné de toxicité maternelle. Cependant, le traitement par fingolimod n'a pas eu d'effet sur le poids, le développement, le comportement et la fertilité de la portée F1. Il a été excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation à des concentrations 2 à 3 fois supérieures

aux concentrations plasmatiques maternelles. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez des lapines gravides.

Études chez l'animal juvénile

Les résultats de deux études de toxicité conduites chez des rats juvéniles ont montré de légers effets sur la réponse neurocomportementale, un retard de maturation sexuelle et une diminution de la réponse immunitaire à des stimulations répétées par l'hémocyanine de patelle (keyhole limpet haemocyanin, KLH), qui n'ont pas été considérés comme indésirables. Dans l'ensemble, les effets du traitement par fingolimod chez les animaux juvéniles ont été comparables à ceux observés chez les rats adultes à des posologies similaires, à l'exception des variations de la densité minérale osseuse et de l'atteinte neurocomportementale (réduction de la réponse de sursaut au bruit) observées aux doses de 1,5 mg/kg et plus chez les animaux juvéniles et de l'absence d'hypertrophie du muscle lisse dans les poumons des animaux juvéniles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Glycine
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Propylène glycol (E1520)
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquette en PVC/PCTFE-alu

Présentation :

28, 30, 84 ou 98 gélules

Conditionnements multiples contenant 84 (3 boîtes de 28) gélules

Boîtes calendaires contenant 28 ou 84 gélules

Plaquettes unidoses contenant 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ou 98 x 1 gélules

Plaquette en PVC/PE/PVdC-alu

Présentation :

28, 30, 84 ou 98 gélules

Conditionnements multiples contenant 84 (3 boîtes de 28) gélules

Boîtes calendaires contenant 28 ou 84 gélules

Plaquettes unidoses contenant 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ou 98 x 1 gélules

Flacon rond en PEHD de couleur blanche avec fermeture de sécurité-enfant opaque blanche munie d’un disque scellé par induction contenant de l’aluminium.

Présentation : 90 ou 100 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 août 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Hongrie

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Fingolimod Mylan dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le

format du programme d'éducation y compris les moyens de communication, les modalités de distribution, ainsi que tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que, dans chaque État membre dans lequel Fingolimod Mylan est commercialisé, tous les médecins susceptibles de prescrire Fingolimod Mylan aient à leur disposition le matériel éducatif suivant :

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
2. Guide de prescription (« checklist ») à prendre en compte avant la prescription de Fingolimod Mylan chez les patients adultes et pédiatriques.
3. Guide-patient/parent/représentant légal à remettre à tous les patients, leurs parents (ou représentants légaux) ainsi que les aidants.
4. Carte-patiente spécifique à la grossesse à remettre à toutes les patientes, leurs parents (ou représentants légaux) et leurs aidants, si applicable.

Guide de prescription (« checklist »)

Le guide de prescription (« checklist ») devra contenir les messages clés suivants :

Risques	Messages clés de sécurité
Bradyarrhythmie (y compris troubles de la conduction et bradycardie compliquée par une hypotension) survenant après la première dose	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas initier Fingolimod Mylan chez les patients atteints d'un trouble cardiaque ou traités par des médicaments avec lesquels Fingolimod Mylan est contre-indiqué. • Avant d'initier Fingolimod Mylan chez les patients présentant des antécédents médicaux ou ayant un traitement médicamenteux concomitant présentant un risque accru de troubles graves du rythme ou de bradycardie, s'assurer que les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels et solliciter l'avis d'un cardiologue afin de déterminer les mesures appropriées de surveillance (une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain étant recommandée) et/ou l'ajustement du traitement concomitant. • Surveiller tous les patients pendant une période d'au moins 6 heures suivant l'administration de la première dose de Fingolimod Mylan pour détecter les signes et symptômes de bradycardie avec notamment la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et une mesure de la pression artérielle avant et 6 h après l'administration de la première dose. • En cas d'apparition de signes et de symptômes de bradyarythmie après l'administration, prolonger la surveillance après la première dose conformément aux lignes directrices jusqu'à la résolution des troubles ; connaître les critères (c.-à-d. nécessité d'une intervention pharmacologique, limites de fréquence cardiaque selon l'âge, nouveaux résultats d'ECG) qui justifieraient une surveillance jusqu'au lendemain. • Suivre les recommandations de surveillance après l'administration de la première dose ou augmentation de la dose quotidienne.

Risques	Messages clés de sécurité
Augmentation des transaminases hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas initier Fingolimod Mylan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C Child-Pugh). • Les taux de transaminases et bilirubine doivent être vérifiés avant l'initiation du traitement par Fingolimod Mylan et surveillés tous les 3 mois durant la première année de traitement, et régulièrement par la suite, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan. • Suite à des augmentations asymptomatiques des taux lors des tests de la fonction hépatique, réaliser des tests de la fonction hépatique plus souvent en cas d'élévation des transaminases supérieure à 3 fois mais inférieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans augmentation de la bilirubine sérique. Arrêter le traitement par Fingolimod Mylan si les transaminases hépatiques atteignent au moins 5 fois la LSN ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique. Reprendre le traitement par Fingolimod Mylan uniquement après évaluation attentive de la balance bénéfice-risque. • Pour les patients présentant des symptômes cliniques de dysfonctionnement hépatique, évaluer rapidement et arrêter Fingolimod Mylan si une lésion hépatique significative est confirmée. Si les taux sériques reviennent à la normale (y compris si une autre cause de dysfonctionnement hépatique est découverte), Fingolimod Mylan peut être réintroduit sur la base d'une évaluation attentive de la balance bénéfice-risque pour le patient.
Œdème maculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Demander un bilan ophtalmologique avant l'instauration de Fingolimod Mylan chez les patients diabétiques ou avec des antécédents d'uvéite. • Demander un bilan ophtalmologique chez tous les patients 3 à 4 mois après l'initiation de Fingolimod Mylan. • Il est recommandé d'arrêter Fingolimod Mylan en cas de survenue de dégénérescence maculaire. Reprendre le traitement par Fingolimod Mylan uniquement après évaluation attentive de la balance bénéfice-risque.

Risques	Messages clés de sécurité
<p>Infections opportunistes comprenant le virus varicelle-zona (VZV), les infections aux virus herpétiques autres que le VZV et les infections fongiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas initier Fingolimod Mylan chez les patients atteints d'un syndrome d'immunodéficience, d'un risque accru d'infections opportunistes, y compris les patients immunodéprimés, ou d'infections chroniques actives ou actives sévères (c.-à-d. hépatite ou tuberculose). • Fingolimod Mylan peut être initié chez les patients qui ont eu une infection active sévère, qui est résolue. • Les traitements anti-néoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne doivent pas être co-administrés en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire. La décision d'utiliser de façon prolongée un traitement concomitant par corticoïdes doit être étudiée attentivement. • Surveiller le nombre de lymphocytes du sang périphérique avant et pendant le traitement par Fingolimod Mylan. Interrompre le traitement jusqu'à la résolution, lorsque le taux de lymphocytes est $< 0,2 \times 10^9/l$. • Informer les patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par Fingolimod Mylan et jusqu'à deux mois après son arrêt doivent être signalés. • Pour les infections potentiellement graves, examiner rapidement le patient et l'orienter vers un spécialiste des maladies infectieuses. Envisager de suspendre Fingolimod Mylan et le rapport bénéfice-risque de toute reprise ultérieure. • Noter que des cas graves, engageant le pronostic vital et parfois avec une issue fatale, d'infections opportunistes du système nerveux central (SNC) sont survenus sous traitement par Fingolimod Mylan, y compris une infection virale de l'herpès (encéphalite, méningite et méningo-encéphalite ; observée à tout moment) et une méningite cryptococcique (observée après environ 2-3 ans). • Fingolimod Mylan doit être arrêté chez les patients atteints d'infections herpétiques du SNC. Fingolimod Mylan doit être suspendu chez les patients atteints de méningite cryptococcique, après un examen attentif avec un spécialiste avant de reprendre le traitement. • Informer les patients que pendant le traitement par Fingolimod Mylan, ils ne doivent pas recevoir de vaccins vivants atténués et que d'autres vaccins peuvent être moins efficaces. • Avant d'initier le traitement par Fingolimod Mylan, réaliser une sérologie vis-à-vis du VZV et recommander une vaccination complète contre le VZV chez les patients ayant une sérologie négative. Retarder le début du traitement d'un mois pour permettre le plein effet de la vaccination. • Recommander la vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) avant le début du traitement.

Risques	Messages clés de sécurité
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas traiter avec Fingolimod Mylan les patients atteints de LEMP suspectée ou confirmée. • Noter que la LEMP a été observée de façon prédominante après 2 ans ou plus de traitement par le fingolimod. • S'assurer que les patients ont une imagerie par résonance magnétique (IRM) initiale de référence, généralement dans les 3 mois avant le début de Fingolimod Mylan. L'IRM annuelle peut être envisagée, en particulier chez les patients présentant de multiples facteurs de risque généralement associés à la LEMP. En cas de suspicion de LEMP, effectuer immédiatement une IRM diagnostique et suspendre le traitement par Fingolimod Mylan jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue. Si la LEMP est confirmée, le traitement par Fingolimod Mylan doit être définitivement interrompu. • Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) a été signalé chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs à la S1P, y compris le fingolimod, qui ont développé une LEMP et ont par la suite interrompu le traitement. Le délai d'apparition de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du modulateur du récepteur à la S1P. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.
Reprotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod Mylan est tératogène et contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace et chez les femmes enceintes. • Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 2 mois après l'arrêt du traitement. • Avant l'initiation du traitement et régulièrement pendant le traitement, sensibiliser les femmes en âge de procréer y compris les adolescentes, leurs parents (ou représentants légaux) et leurs aidants, aux risques pour le fœtus et à l'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et 2 mois après son arrêt. • Confirmer l'absence de grossesse par un test négatif avant l'initiation du traitement, et répéter à des intervalles appropriés. • Arrêter Fingolimod Mylan si une femme débute une grossesse et réévaluer l'éventualité d'une reprise de la maladie. • Informer les patientes d'arrêter Fingolimod Mylan 2 mois avant un projet de grossesse.
Cancer cutané (carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome malin, carcinome à cellules de Merkel, carcinome épidermoïde)	<ul style="list-style-type: none"> • Réaliser un examen dermatologique avant l'initiation du traitement et tous les 6 à 12 mois. • Orienter le patient vers un dermatologue si des lésions suspectes sont détectées. • Les patients doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. • Informer les patients qu'ils ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou photochimiothérapie par UVA (PUVA).

Risques	Messages clés de sécurité
Utilisation dans la population pédiatrique, y compris l'impact sur la croissance et le développement	<ul style="list-style-type: none"> Toutes les mises en garde, les précautions d'emploi et la surveillance pour les adultes s'appliquent également aux patients pédiatriques. Évaluer le stade Tanner et mesurer la taille et le poids conformément à la prise en charge standard. S'assurer que le statut vaccinal est à jour avant initiation du traitement par Fingolimod Mylan. Surveiller les signes et symptômes de dépression et d'anxiété.

Guide-patient /parent / aidant

Le guide-patient/parent/aidant devra contenir les messages clés suivants :

Risques	Messages clés de sécurité
Bradyarrhythmie (y compris troubles de la conduction et bradycardie compliquée par une hypotension) survenant après la première dose	<ul style="list-style-type: none"> Informez votre médecin en cas d'antécédent de maladie cardiaque ou si vous prenez de façon concomitante des traitements connus pour diminuer la fréquence cardiaque. Votre médecin réalisera un ECG et une mesure de la pression artérielle avant la première dose de Fingolimod Mylan. Votre médecin surveillera votre fréquence cardiaque après la première dose. Une surveillance prolongée et jusqu'au lendemain peut être nécessaire. Une reprise de la surveillance peut être nécessaire à la reprise du traitement. Informez immédiatement votre médecin des symptômes évoquant une fréquence cardiaque basse (comme des étourdissements, des vertiges, des nausées ou des palpitations) après la première dose de Fingolimod Mylan. Appeler votre médecin en cas d'oubli de dose, car il pourra être nécessaire de répéter la surveillance comme après la première administration.
Augmentation des transaminases hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> Informez votre médecin en cas de problèmes hépatiques. Votre médecin réalisera des tests de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement, à des intervalles spécifiques durant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Informez votre médecin si vous identifiez des signes d'atteinte hépatique (tels qu'un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une coloration anormalement foncée des urines, des douleurs du côté droit du ventre, des nausées et vomissements inexpliqués).
Œdème maculaire	<ul style="list-style-type: none"> Votre médecin vous prescrira un bilan ophtalmologique avant l'initiation du traitement par Fingolimod Mylan et comme requis, pendant le traitement. Un bilan ophtalmologique de suivi peut être réalisé 3 à 4 mois après l'initiation de Fingolimod Mylan. Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme d'atteinte visuelle pendant le traitement par Fingolimod Mylan et au moins deux mois après son arrêt.

Risques	Messages clés de sécurité
Infections opportunistes y compris le virus varicelle-zona (VZV), les infections aux virus herpétiques autres que le VZV et les infections fongiques	<ul style="list-style-type: none"> • Votre médecin va surveiller votre taux de lymphocytes avant et pendant le traitement par Fingolimod Mylan. Le traitement par Fingolimod Mylan peut être interrompu en cas de taux de lymphocytes trop bas. • Informer immédiatement votre médecin des signes et symptômes d'infection, pendant le traitement par Fingolimod Mylan et jusqu'à deux mois après son arrêt (tels que fièvre, symptômes pseudo-grippaux, maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, zona et/ou confusion ou convulsions [ceux-ci peuvent être des symptômes de méningite et/ou d'encéphalite]).
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	<ul style="list-style-type: none"> • La LEMP est une maladie rare du cerveau causée par une infection qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. • Votre médecin vous prescrira une imagerie par résonance magnétique (IRM) avant l'initiation du traitement et au cours du traitement pour surveiller le risque de LEMP. • Informer immédiatement votre médecin si vous pensez que votre sclérose en plaques s'aggrave ou si vous constatez un nouveau symptôme, pendant et après le traitement par Fingolimod Mylan, par exemple un changement d'humeur ou de comportement, une faiblesse nouvelle ou aggravée d'un côté du corps, des troubles visuels, confusion, pertes de mémoire ou de paroles et des difficultés de communication. Il peut s'agir de symptômes de LEMP ou d'une réaction inflammatoire (connue comme le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou IRIS) qui peut survenir chez les patients avec une LEMP lorsque Fingolimod Mylan est éliminé de leur corps après l'arrêt du traitement. • Parlez-en également avec votre partenaire ou vos soignants et informez-les de votre traitement. Les symptômes peuvent survenir sans que vous ne vous en rendiez compte par vous-même.
Cancer cutané (carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome malin, carcinome à cellules de Merkel, carcinome épidermoïde)	<ul style="list-style-type: none"> • Informer immédiatement votre médecin si des nodules cutanés (par exemple nodules brillants et nacrés), des taches ou des plaies ouvertes, qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines, sont constatés. Des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par Fingolimod Mylan. Les symptômes de cancer cutané peuvent inclure une croissance anormale ou des changements du tissu cutané (par exemple grains de beauté inhabituels) s'associant à un changement de couleur, de forme ou de taille au cours du temps.
Reprotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod Mylan ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace et chez les femmes enceintes. • Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pendant 2 mois après son arrêt. • Signaler immédiatement à votre médecin toute grossesse (volontaire ou involontaire) qui surviendrait sous traitement par Fingolimod Mylan et dans les deux mois suivant son arrêt.

Risques	Messages clés de sécurité
Spécificités pour les patients pédiatriques	<p>Toutes les mises en garde, les précautions d'emploi et la surveillance pour les adultes s'appliquent également aux patients pédiatriques. En complément :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Votre médecin évaluera votre taille, poids et stade pubertaire conformément à la prise en charge standard. • Votre médecin s'assurera que vos vaccins sont à jour avant le début du traitement par Fingolimod Mylan. • Surveiller les signes et symptômes de dépression et anxiété.

Carte-patiente spécifique à la grossesse

La carte-patiente spécifique à la grossesse doit contenir les messages clés suivants :

<ul style="list-style-type: none"> • SI UTILISÉ PENDANT LA GROSSESSE, FINGOLIMOD MYLAN PEUT ÊTRE NOCIF À VOTRE BÉBÉ À NAÎTRE. Fingolimod Mylan est contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Il est important que vous utilisiez une contraception efficace pendant le traitement par Fingolimod Mylan et jusqu'à 2 mois après l'arrêt afin d'éviter une grossesse. Votre médecin vous conseillera sur la contraception efficace. • Votre médecin vous apportera conseil avant l'initiation du traitement et régulièrement pendant le traitement concernant le risque nocif de Fingolimod Mylan sur le bébé à naître, ainsi que les actions requises pour minimiser ce risque. • Un test de grossesse devra être réalisé et le résultat négatif confirmant l'absence de grossesse doit être vérifié par votre médecin avant l'instauration du traitement. Ce test doit être répété à des intervalles appropriés. • Les femmes NE doivent PAS débiter une grossesse pendant le traitement. Si vous débutez une grossesse ou en planifiez une, Fingolimod Mylan doit être arrêté. • Informer votre médecin immédiatement si vous pensez être enceinte. Votre médecin vous apportera des conseils en cas de grossesse et évaluera l'issue de toute grossesse. • Informer immédiatement votre médecin en cas d'aggravation de la sclérose en plaques après l'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

28 gélules

30 gélules

84 gélules

98 gélules

Boîte calendaire : 28 gélules

Boîte calendaire : 84 gélules

Plaquette unidose : 7 x 1 gélule

Plaquette unidose : 28 x 1 gélule

Plaquette unidose : 90 x 1 gélule

Plaquette unidose : 98 x 1 gélule

Flacon : 90 gélules

Flacon : 100 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Avaler chaque gélule entière.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlande.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

Conditionnement multiple : 84 (3 boîtes de 28) gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler chaque gélule entière.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlande.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE INTERMÉDIAIRE POUR LE CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules. Composant d'un conditionnement multiple. Ne doit pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler chaque gélule entière.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlande.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

[Pour les boîtes calendaires]

DIM→LUN→MAR→MER→JEU→VEN→SAM

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie orale.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule
fingolimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule

90 gélules

100 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Avaler chaque gélule entière.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlande.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1573/012

EU/1/21/1573/013

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule fingolimod

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fingolimod Mylan et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fingolimod Mylan
3. Comment prendre Fingolimod Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fingolimod Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fingolimod Mylan et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan contient la substance active fingolimod.

Dans quels cas Fingolimod Mylan est-il utilisé

Fingolimod Mylan est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 10 ans et plus) plus spécifiquement :

- chez les patients n'ayant pas répondu malgré un autre traitement de la SEP.
- ou
- chez les patients présentant une SEP sévère d'évolution rapide.

Fingolimod Mylan ne guérit pas la SEP mais aide à réduire le nombre de poussées et à ralentir la progression du handicap physique dû à la SEP.

Qu'est-ce que la sclérose en plaques

La SEP est une maladie chronique (affection évoluant au long cours) qui touche le système nerveux central (SNC), comprenant le cerveau et la moelle épinière. Dans la SEP, l'inflammation détruit la gaine protectrice (la « myéline ») qui entoure les nerfs dans le système nerveux central et les empêche de fonctionner correctement. Ce processus est appelé démyélinisation.

La sclérose en plaques rémittente-récurrente est caractérisée par l'apparition répétée de symptômes neurologiques (poussées) qui reflètent l'inflammation dans le SNC. Les symptômes varient d'un patient à l'autre mais de façon caractéristique, il s'agit de difficultés pour marcher, d'engourdissement, de problèmes de vision ou de troubles de l'équilibre. Les symptômes d'une poussée peuvent disparaître complètement lorsque la poussée est terminée, mais certains problèmes peuvent persister.

Comment agit Fingolimod Mylan

Fingolimod Mylan aide à se protéger contre des attaques du SNC par le système immunitaire en réduisant la capacité de certains types de globules blancs (lymphocytes) à circuler librement dans l'organisme et en les empêchant d'atteindre le cerveau et la moelle épinière. Cela limite l'atteinte

neurologique causée par la SEP. Ce médicament réduit également certaines réactions immunitaires de votre corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fingolimod Mylan

Ne prenez jamais Fingolimod Mylan

- **si vous êtes allergique** au fingolimod ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
 - si votre **réponse immunitaire est diminuée** (à cause d'un syndrome d'immunodéficience, d'une maladie ou de médicaments qui suppriment la réponse immunitaire).
 - si votre médecin suspecte que vous puissiez avoir une **infection du cerveau rare appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou si la LEMP a été confirmée.**
 - si vous avez une **infection active sévère ou une infection chronique active** telle qu'une hépatite ou une tuberculose.
 - si vous souffrez d'un **cancer évolutif.**
 - si vous avez des **problèmes hépatiques sévères.**
 - **si vous avez eu dans les 6 derniers mois une crise cardiaque, une angine de poitrine, un accident vasculaire cérébral ou un signe d'alerte d'accident vasculaire cérébral ou certains types d'insuffisance cardiaque.**
 - si vous avez certaines formes de **rythme cardiaque irrégulier ou anormal** (arythmies) y compris un électrocardiogramme (ECG) montrant un allongement de l'intervalle QT.
 - **si vous prenez ou avez récemment pris un médicament pour traiter un rythme cardiaque irrégulier** tel que quinidine, disopyramide, amiodarone ou sotalol.
 - si vous êtes **enceinte ou en âge de procréer et n'utilisez pas une contraception efficace.**
- Si vous êtes dans une des situations ci-dessus ou si vous n'êtes pas sûr(e), **ne prenez pas Fingolimod Mylan et parlez-en à votre médecin.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Fingolimod Mylan :

- **si vous avez de graves problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil sévère).**
- **si on vous a dit que votre électrocardiogramme était anormal.**
- **si vous avez des symptômes de fréquence cardiaque lente (par exemple étourdissements, nausées ou palpitations).**
- **si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque** (comme les bêta-bloquants, le vérapamil, le diltiazem ou l'ivabradine, la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine).
- **si vous présentez des antécédents de perte de connaissance subite ou d'évanouissement (syncope).**
- **si vous prévoyez de vous faire vacciner.**
- **si vous n'avez jamais eu la varicelle.**
- **si vous présentez ou avez présenté des troubles visuels** ou d'autres signes de gonflement (« œdème ») dans la zone de la vision centrale (macula) à l'arrière de l'œil (une affection appelée œdème maculaire, voir ci-dessous), une inflammation ou infection oculaire (uvéite) **ou si vous êtes diabétique** (ce qui peut entraîner des problèmes au niveau des yeux).
- **si vous avez des problèmes hépatiques.**
- si vous avez une **pression artérielle élevée qui ne peut pas être contrôlée par les médicaments.**
- si vous souffrez de **problèmes pulmonaires sévères** ou de la toux des fumeurs.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne ou que vous n'êtes pas sûr(e), **parlez-en à votre médecin avant de prendre Fingolimod Mylan.**

Fréquence cardiaque lente (bradycardie) et battements de cœur irréguliers

En début de traitement ou après avoir pris la première dose de 0,5 mg si vous preniez auparavant une dose quotidienne de 0,25 mg, Fingolimod Mylan entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque.

De ce fait, vous pourriez ressentir des étourdissements ou une fatigue ou être conscient(e) de vos battements de cœur, ou votre pression artérielle pourrait chuter. **Si ces effets sont sévères, prévenez votre médecin, car vous aurez besoin d'un traitement immédiat.** Ce médicament peut également provoquer un rythme cardiaque irrégulier, en particulier après l'administration de la première dose. En général, le rythme cardiaque irrégulier redevient normal en moins de 24 heures. La fréquence cardiaque faible redevient généralement normale en un mois. Pendant cette période, aucun effet cliniquement significatif de la fréquence cardiaque n'est généralement attendu.

Votre médecin vous demandera de rester à l'hôpital ou dans une clinique pendant au moins 6 heures avec des mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures après avoir pris la première dose de Fingolimod Mylan ou après avoir pris la première dose de 0,5 mg si vous preniez auparavant une dose quotidienne de 0,25 mg afin que des mesures appropriées puissent être prises en cas de survenue d'effets indésirables pouvant apparaître à l'instauration du traitement. Vous devez avoir un électrocardiogramme avant la première dose de ce médicament et après la période de surveillance de 6 heures. Votre médecin pourra surveiller votre électrocardiogramme de façon continue pendant cette période. Si après cette période de 6 heures, votre rythme cardiaque est très lent ou continue à diminuer, ou si votre électrocardiogramme montre des anomalies, vous pourriez avoir besoin d'être surveillé pendant une période plus longue (au moins 2 heures de plus et possiblement jusqu'au lendemain), jusqu'à ce que ces effets aient disparu. Des précautions identiques peuvent s'appliquer si vous reprenez Fingolimod Mylan après une interruption de traitement, ceci en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement avant l'interruption.

Si vous avez ou si vous êtes à risque d'avoir un rythme cardiaque irrégulier ou anormal, si votre électrocardiogramme est anormal, ou si vous avez une maladie cardiaque ou une insuffisance cardiaque, Fingolimod Mylan peut ne pas être un traitement adapté.

Si vous présentez des antécédents de perte de connaissance subite ou de ralentissement du rythme cardiaque, Fingolimod Mylan peut ne pas être un traitement adapté. Vous devrez consulter un cardiologue (spécialiste du cœur) afin d'avoir un avis sur les mesures à mettre en place pour débiter le traitement, y compris une surveillance jusqu'au lendemain.

Dans le cas où vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner un ralentissement du rythme cardiaque, Fingolimod Mylan peut ne pas être un traitement adapté. Vous devrez consulter un cardiologue qui évaluera si vous pouvez prendre d'autres médicaments qui ne diminuent pas votre rythme cardiaque et ainsi permettre l'initiation d'un traitement par Fingolimod Mylan. Si un changement de traitement est impossible, le cardiologue proposera des mesures à mettre en place au moment de la première prise de Fingolimod Mylan, ce qui pourra inclure une surveillance jusqu'au lendemain.

Si vous n'avez jamais eu la varicelle

Si vous n'avez jamais eu la varicelle, votre médecin contrôlera votre immunité contre le virus à l'origine de la maladie (virus de la varicelle et du zona). Si vous n'êtes pas protégé(e) contre le virus, il pourra être nécessaire de vous faire vacciner avant de débiter le traitement par Fingolimod Mylan. Dans ce cas, votre médecin diffèrera jusqu'à un mois le début du traitement une fois la vaccination complète terminée.

Infections

Fingolimod Mylan diminue le nombre de globules blancs (en particulier le nombre de lymphocytes). Les globules blancs combattent les infections. Pendant le traitement avec ce médicament (et jusqu'à deux mois après son arrêt), vous pourrez être plus sensible aux infections. Une infection que vous avez déjà pourrait s'aggraver. Les infections pourraient être graves et potentiellement fatales. Si vous pensez avoir une infection, si vous avez de la fièvre, si vous ressentez des symptômes grippaux, si vous avez un zona ou avez des maux de tête accompagnés de raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, éruption cutanée et/ou confusion ou convulsions (crises épileptiques) (ceux-ci peuvent être des symptômes de méningite et/ou d'encéphalite causés par une infection par un champignon (fongique) ou par le virus de l'herpès), contactez immédiatement votre médecin parce que ces signes peuvent être graves et mettre votre vie en danger.

Des cas d'infection par le papillomavirus humain (HPV), comprenant papillomes, dysplasies, verrues et cancers liés au HPV, ont été rapportés chez des patients traités par Fingolimod Mylan. Votre médecin évaluera si vous devez être vacciné contre le virus HPV avant de débuter le traitement. Si vous êtes une femme, votre médecin vous recommandera également un dépistage HPV.

LEMP

La LEMP est une maladie rare du cerveau causée par une infection qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès. Votre médecin vous prescrira une imagerie par résonance magnétique (IRM) avant l'initiation du traitement et au cours du traitement pour surveiller le risque de LEMP.

Si vous pensez que votre sclérose en plaques s'aggrave ou si vous constatez un nouveau symptôme, par exemple un changement d'humeur ou de comportement, une faiblesse nouvelle ou aggravée d'un côté du corps, des troubles visuels, une confusion, des pertes de mémoire ou des difficultés de parole et communication, parlez-en à votre médecin dès que possible. Ceux-ci peuvent être des symptômes de la LEMP. Parlez-en également avec votre partenaire ou vos soignants et informez-les de votre traitement. Les symptômes peuvent survenir sans que vous ne vous en rendiez compte par vous-même.

Si vous êtes atteint de LEMP, elle peut être traitée et votre traitement par Fingolimod Mylan sera arrêté. Certaines personnes subissent une réaction inflammatoire à l'arrêt de Fingolimod Mylan. Cette réaction (nommée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou IRIS) peut engendrer une détérioration de votre état, y compris une détérioration de votre fonction cérébrale.

Œdème maculaire

Si vous présentez ou avez présenté des troubles visuels ou d'autres signes de gonflement (« œdème ») dans la zone de la vision centrale (macula) à l'arrière de l'œil, une inflammation ou infection oculaire (uvéite) ou si vous êtes diabétique, votre médecin pourra vous demander de passer un examen ophtalmologique avant de débuter le traitement par Fingolimod Mylan.

Votre médecin pourra vous demander de passer un examen ophtalmologique 3 à 4 mois après avoir débuté le traitement par Fingolimod Mylan.

La macula est la petite zone de la rétine située à l'arrière de l'œil et qui vous permet de voir clairement et nettement les formes, les couleurs et les détails. Fingolimod Mylan peut provoquer un gonflement dans la macula, une affection appelée œdème maculaire. L'œdème survient généralement au cours des quatre premiers mois de traitement.

Votre risque de développer un œdème maculaire est plus élevé si vous êtes **diabétique** ou si vous avez eu une inflammation de l'œil appelée uvéite. Dans ces cas, votre médecin vous demandera de passer un examen ophtalmologique régulièrement afin de détecter un œdème maculaire.

Si vous avez eu un œdème maculaire, parlez-en à votre médecin avant de reprendre le traitement par Fingolimod Mylan.

L'œdème maculaire peut provoquer certains symptômes visuels identiques à ceux d'une poussée de sclérose en plaques (névrite optique). Au tout début, il peut ne provoquer aucun symptôme. Assurez-vous d'informer votre médecin de tout changement de votre vision.

Votre médecin pourra vous demander de passer un examen ophtalmologique, notamment si :

- le centre de votre vision devient flou ou présente des ombres ;
- vous développez un point noir dans le centre de votre vision ;
- vous avez des problèmes pour voir les couleurs ou les détails fins.

Tests de la fonction hépatique

Si vous avez des problèmes hépatiques graves, vous ne devez pas prendre Fingolimod Mylan.

Fingolimod Mylan peut affecter votre fonction hépatique. Vous ne remarquerez probablement aucun symptôme, mais si vous constatez un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une coloration anormalement foncée des urines (de couleur brune), des douleurs du côté droit de votre ventre, de la

fatigue, une perte d'appétit ou si vous présentez des nausées et vomissements inexpliqués, **prévenez immédiatement votre médecin.**

Si vous développez l'un de ces symptômes après le début du traitement par Fingolimod Mylan, **prévenez immédiatement votre médecin.**

Avant, pendant et après le traitement, votre médecin demandera des analyses de sang pour surveiller votre fonction hépatique. Si les résultats de ces analyses montrent un problème au niveau de votre foie, vous pourriez être amené à interrompre le traitement par Fingolimod Mylan.

Hypertension

Étant donné que Fingolimod Mylan entraîne une légère augmentation de la pression artérielle, votre médecin pourra contrôler régulièrement votre pression artérielle.

Problèmes pulmonaires

Fingolimod Mylan a un effet léger sur la fonction pulmonaire. Les patients qui présentent des problèmes pulmonaires sévères ou la toux du fumeur peuvent avoir un risque plus élevé de développer des effets indésirables.

Numération formule sanguine

L'effet attendu du traitement par Fingolimod Mylan est de diminuer le nombre de globules blancs dans votre sang. En général, il revient à la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement. Si vous devez faire des analyses de sang, prévenez le médecin que vous prenez ce médicament. Sinon, il pourrait être impossible pour le médecin de comprendre les résultats de l'analyse et, pour certains types d'analyse de sang, il pourra être nécessaire de prélever plus de sang que d'habitude.

Avant de commencer à prendre Fingolimod Mylan, votre médecin confirmera si vous avez assez de globules blancs dans votre sang et pourra répéter les contrôles régulièrement. Dans le cas où vous n'auriez pas assez de globules blancs, vous pourriez être amené à interrompre le traitement.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été rarement rapportée chez les patients atteints de SEP et traités par fingolimod. Les symptômes peuvent inclure apparition soudaine de maux de tête sévères, confusion, crises épileptiques et troubles de la vision. Parlez-en à votre médecin immédiatement, si vous présentez un de ces symptômes pendant votre traitement, celui-ci pouvant être grave.

Cancers

Des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par fingolimod. Informez votre médecin immédiatement si vous constatez des nodules cutanés (par exemple nodules brillants et nacrés), taches ou plaies ouvertes qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines. Les symptômes de cancer cutané peuvent inclure une croissance anormale ou des changements du tissu cutané (par exemple grains de beauté inhabituels) s'associant à un changement de couleur, de forme ou de taille au cours du temps. Avant de débiter Fingolimod Mylan, un examen dermatologique (examen de la peau) est nécessaire pour vérifier l'absence de nodules cutanés. Votre médecin pratiquera également des examens dermatologiques réguliers pendant votre traitement. Si des problèmes cutanés apparaissent, votre médecin pourra vous orienter vers un dermatologue, qui après consultation pourra décider qu'il est important de vous surveiller régulièrement.

Un type de cancer du système lymphatique (lymphome) a été rapporté chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par fingolimod.

Exposition et protection solaire

Le fingolimod fragilise votre système immunitaire. Cela augmente votre risque de développer des cancers, particulièrement les cancers cutanés. Vous devez limiter votre exposition solaire et aux rayons UV en :

- portant des vêtements protecteurs appropriés.

- appliquant régulièrement de la crème solaire avec un haut degré de protection contre les UV.

Lésions cérébrales inhabituelles associées à une poussée de SEP

De rares cas de lésions cérébrales exceptionnellement importantes associées à une poussée de SEP ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod. En cas de poussée sévère, votre médecin pourra demander la réalisation d'une IRM pour évaluer cette affection et décidera si vous devez arrêter le traitement.

Relais d'un autre traitement par Fingolimod Mylan

Votre médecin pourra vous passer directement de l'interféron bêta, acétate de glatiramère ou diméthylfumarate à Fingolimod Mylan si vous ne présentez pas de signes anormaux causés par votre traitement antérieur. Votre médecin pourra vous demander de faire un test sanguin afin d'exclure ces anomalies. Après avoir arrêté votre traitement par natalizumab, vous pourriez être amené à attendre 2 à 3 mois avant de pouvoir commencer le traitement par Fingolimod Mylan. En cas de changement de traitement du tétriflunomide par Fingolimod Mylan, votre médecin pourra vous conseiller d'attendre un certain temps ou de suivre une procédure d'élimination accélérée. Si vous avez été traité par l'alemtuzumab, une évaluation approfondie et une discussion avec votre médecin seront nécessaires avant de décider si Fingolimod Mylan est un traitement adapté à votre situation.

Femmes en âge de procréer

Fingolimod Mylan peut nuire à l'enfant à naître s'il est utilisé pendant la grossesse. Avant de commencer le traitement, votre médecin vous expliquera le risque encouru et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Votre médecin vous donnera une carte expliquant pourquoi vous ne devez pas débuter une grossesse pendant le traitement par Fingolimod Mylan. Cette carte vous expliquera également que faire pour éviter une grossesse pendant que vous prenez ce médicament. Vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant les 2 mois après l'arrêt du traitement (voir la rubrique « Grossesse et allaitement »).

Aggravation de la SEP après l'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan

Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament ou modifier la posologie sans en parler à votre médecin.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après avoir arrêté votre traitement par Fingolimod Mylan. Cela pourrait être grave (voir « Si vous arrêtez de prendre Fingolimod Mylan » à la rubrique 3, et également « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » à la rubrique 4).

Patients âgés

L'expérience avec le fingolimod chez les patients âgés (au-dessus de 65 ans) est limitée. En cas de questions ou d'inquiétudes, demandez plus d'informations à votre médecin.

Enfants et adolescents

Fingolimod Mylan n'est pas destiné aux enfants de moins de 10 ans et n'a pas été étudié chez des patients atteints de sclérose en plaques dans cette tranche d'âge.

Les mises en garde et les précautions mentionnées ci-dessus s'appliquent également aux enfants et aux adolescents. Les informations suivantes sont particulièrement importantes pour les enfants et les adolescents et leurs aidants :

- Avant que vous débutiez le traitement par Fingolimod Mylan, votre médecin vérifiera l'état de vos vaccinations. Si vous n'avez pas reçu certaines vaccinations, il pourrait être nécessaire pour vous de les faire avant de débuter le traitement avec ce médicament.
- La première fois que vous prenez Fingolimod Mylan, ou lorsque vous passez d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, votre médecin surveillera votre fréquence cardiaque et vos battements de cœur (voir « Fréquence cardiaque lente (bradycardie) et battements de cœur irréguliers » ci-dessus).
- Si vous présentez des convulsions ou des crises avant ou pendant la prise de Fingolimod Mylan, informez-en votre médecin.

- Si vous souffrez de dépression ou d'anxiété ou si vous devenez déprimé ou anxieux pendant que vous prenez Fingolimod Mylan, informez-en votre médecin. Vous aurez peut-être besoin d'une surveillance plus étroite.

Autres médicaments et Fingolimod Mylan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- **Médicaments qui suppriment ou modulent le fonctionnement du système immunitaire**, incluant **les autres médicaments utilisés pour traiter la SEP**, tels que interféron bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, tétriflunomide, diméthylfumarate ou alemtuzumab. Vous ne devez pas utiliser Fingolimod Mylan avec ces médicaments car cela pourrait intensifier l'effet sur le système immunitaire (voir aussi « Ne prenez jamais Fingolimod Mylan »).
- **Corticoïdes**, en raison d'un effet additif possible sur le système immunitaire.
- **Vaccins**. Si vous devez être vacciné, prenez d'abord l'avis de votre médecin. Vous ne devez pas recevoir un certain type de vaccins (vaccins vivants atténués) pendant le traitement par Fingolimod Mylan et jusqu'à deux mois après son arrêt car ils pourraient déclencher l'infection qu'ils étaient supposés prévenir. Les autres vaccins peuvent ne pas être aussi efficaces que d'habitude s'ils sont administrés pendant cette période.
- **Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque** (par exemple bêta-bloquants tels que aténolol). L'utilisation de Fingolimod Mylan avec ces médicaments pourrait intensifier l'effet sur le rythme cardiaque au cours des premiers jours de traitement.
- **Médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier**, tel que quinidine, disopyramide, amiodarone ou sotalol. Vous ne devez pas prendre Fingolimod Mylan si vous prenez l'un de ces médicaments car il pourrait intensifier l'effet sur le rythme cardiaque irrégulier (voir également « Ne prenez jamais Fingolimod Mylan »).
- **Autres médicaments** :
 - anti-protéasiques, anti-infectieux tels que le kétoconazole, les antifongiques azolés, clarithromycine ou télicycline.
 - carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, éfavirenz ou millepertuis (*Hypericum perforatum*) (risque potentiel de diminution de l'efficacité de Fingolimod Mylan).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre Fingolimod Mylan si vous êtes enceinte, si vous essayez d'être enceinte ou si vous êtes susceptible d'être enceinte et que vous n'utilisez pas de contraception efficace. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, il existe un risque nocif pour l'enfant à naître. Le taux de malformations congénitales observé chez les nourrissons exposés au fingolimod pendant la grossesse est environ 2 fois supérieur à celui observé dans la population générale (chez qui le taux de malformations congénitales est d'environ 2 à 3 %). Les malformations les plus fréquemment rapportées incluaient des malformations cardiaques, rénales et musculo-squelettiques.

Par conséquent, si vous êtes une femme en âge de procréer :

- avant de débiter votre traitement par Fingolimod Mylan, votre médecin vous expliquera le risque pour l'enfant à naître et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte,
- et
- vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec ce médicament et les deux mois suivant son arrêt afin d'éviter de débiter une grossesse. Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception fiables.

Votre médecin vous donnera une carte expliquant pourquoi vous ne devez pas débiter une grossesse pendant le traitement par Fingolimod Mylan.

Si vous débutez une grossesse sous traitement par Fingolimod Mylan, prévenez immédiatement votre médecin. Votre médecin décidera d'arrêter le traitement (voir « Si vous arrêtez de prendre Fingolimod Mylan » à la rubrique 3, et « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » à la rubrique 4). Vous aurez également besoin d'une surveillance prénatale spécialisée.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Fingolimod Mylan. Le médicament peut passer dans le lait maternel et il existe un risque d'effets indésirables graves pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre médecin déterminera si votre maladie vous permet de conduire des véhicules, y compris une bicyclette, et d'utiliser des machines en toute sécurité. Il n'est pas attendu que Fingolimod Mylan ait une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, à l'initiation du traitement, vous devez rester à l'hôpital ou dans une clinique pendant 6 heures après avoir pris la première dose de ce médicament. Votre aptitude à conduire et à utiliser des machines pourrait être diminuée pendant et potentiellement après cette période.

3. Comment prendre Fingolimod Mylan

Le traitement par Fingolimod Mylan sera surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement de la sclérose en plaques.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est :

Adultes

La posologie est d'une gélule de 0,5 mg par jour.

Enfants et adolescents (âgés de 10 ans et plus)

La posologie dépend du poids :

- *Enfants et adolescents pesant ≤ 40 kg* : une gélule de 0,25 mg par jour.
- *Enfants et adolescents pesant > 40 kg* : une gélule de 0,5 mg par jour.

Les enfants et les adolescents qui débutent le traitement par une gélule de 0,25 mg par jour et qui atteignent ensuite un poids stable supérieur à 40 kg seront informés par leur médecin qu'ils doivent passer à une gélule de 0,5 mg par jour. Dans ce cas, il est recommandé de répéter la période d'observation utilisée lors de l'administration de la première dose.

Fingolimod Mylan n'est disponible qu'en gélules de 0,5 mg qui ne sont pas adaptées aux enfants et aux adolescents pesant 40 kg ou moins.

D'autres médicaments contenant du fingolimod sont disponibles au dosage de 0,25 mg.

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Ne dépassez pas la posologie recommandée.

Fingolimod Mylan est administré par voie orale.

Vous devez prendre Fingolimod Mylan une fois par jour avec un verre d'eau. Les gélules doivent toujours être avalées entières, sans les ouvrir. Ce médicament peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Le fait de prendre Fingolimod Mylan à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement avec ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Fingolimod Mylan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Fingolimod Mylan, appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Fingolimod Mylan

Si vous prenez ce médicament depuis moins de 1 mois et que vous avez oublié de prendre une dose pendant toute une journée, appelez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Votre médecin pourrait décider de vous garder sous surveillance au moment de la prise de la dose suivante.

Si vous prenez Fingolimod Mylan depuis au moins 1 mois et que vous avez oublié de prendre votre traitement pendant plus de 2 semaines, appelez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Votre médecin pourrait décider de vous garder sous surveillance au moment de la prise de la dose suivante. Cependant, si vous avez oublié de prendre votre traitement pendant moins de 2 semaines, vous pouvez prendre la dose suivante comme prévu.

Ne prenez jamais de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Fingolimod Mylan

Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament ou modifier la posologie sans en parler à votre médecin.

Fingolimod Mylan peut persister dans votre organisme jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement. Votre taux de globules blancs (taux de lymphocytes) peut également rester faible pendant cette période et les effets indésirables décrits dans cette notice peuvent encore survenir. Après avoir arrêté ce médicament, vous pourriez être amené à attendre 6 à 8 semaines avant de pouvoir commencer un nouveau traitement dans la SEP.

Si vous devez recommencer le traitement par Fingolimod Mylan plus de 2 semaines après avoir arrêté de le prendre, l'effet sur la fréquence cardiaque qui est observé normalement avec la première dose peut survenir à nouveau et vous devrez être surveillé à l'hôpital ou dans une clinique pour la ré-initiation du traitement. Ne recommencez pas à prendre ce médicament après l'avoir arrêté pendant plus de deux semaines sans avoir demandé conseil à votre médecin.

Votre médecin décidera si vous devez être surveillé après l'arrêt de Fingolimod Mylan et de quelle manière. Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après avoir arrêté votre traitement. Cela pourrait être grave.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être ou devenir graves :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Toux avec crachats, inconfort dans la poitrine, fièvre (signes d'affections pulmonaires).
- Infection par le virus de l'herpès (zona), avec des symptômes tels que vésicules, brûlure, démangeaisons ou douleur de la peau, typiquement au niveau du haut du corps ou du visage. Les autres symptômes peuvent être une fièvre et une faiblesse aux premiers stades de l'infection, suivies par des sensations d'engourdissement, des démangeaisons ou des plaques rouges avec douleur sévère.

- Rythme cardiaque lent (bradycardie), rythme cardiaque irrégulier.
- Un type de cancer cutané appelé carcinome basocellulaire (CBC) qui apparaît souvent sous forme de nodule nacré, mais qui peut prendre aussi d'autres formes.
- La dépression et l'anxiété sont connues pour être plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques et ont été rapportées également chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.
- Perte de poids.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Pneumonie, avec des symptômes tels que fièvre, toux, difficultés pour respirer.
- Œdème maculaire (gonflement dans la zone de la vision centrale de la rétine à l'arrière de l'œil), avec des symptômes tels qu'une ombre ou un point noir dans le centre de la vision, une vision trouble, des difficultés pour voir les couleurs ou les détails.
- Réduction des plaquettes sanguines pouvant augmenter le risque de saignements ou de bleus.
- Mélanome malin (un type de cancer cutané qui se développe généralement à partir d'un grain de beauté inhabituel). Les signes évocateurs d'un mélanome incluent des grains de beauté pouvant changer de taille, de forme, de relief ou de couleur au cours du temps, ou l'apparition de nouveaux grains de beauté. Ces grains de beauté peuvent entraîner démangeaisons, saignements ou ulcérations.
- Convulsions, crises (plus fréquentes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes).

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Les symptômes peuvent inclure apparition soudaine de maux de tête sévères, une confusion, des convulsions et/ou des troubles de la vision.
- Lymphome (un type de cancer qui atteint le système lymphatique).
- Carcinome spino-cellulaire : un type de cancer cutané pouvant se présenter comme un nodule rouge et dur, une plaie en voie de cicatrisation, ou une nouvelle plaie sur une cicatrice existante.

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Électrocardiogramme anormal (inversion de l'onde T).
- Tumeur liée à une infection par le virus humain de l'herpès de type 8 (sarcome de Kaposi).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Réactions allergiques, comme des signes d'éruption cutanée ou d'urticaire, des gonflements des lèvres, de la langue ou du visage, qui apparaissent le plus souvent le jour où vous commencez votre traitement par Fingolimod Mylan.
- Signes de maladie du foie (y compris insuffisance hépatique), tels que jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), nausées ou vomissements, douleur du côté droit de votre ventre, urine foncée (de couleur brune), perte d'appétit, fatigue et tests de la fonction hépatique anormaux. Dans un très petit nombre de cas, l'insuffisance hépatique peut entraîner une transplantation hépatique.
- Risque d'infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les symptômes de LEMP peuvent ressembler à ceux d'une poussée de sclérose en plaques. Des symptômes dont vous pourriez ne pas prendre conscience par vous-même peuvent également survenir tels que des changements d'humeur ou de comportement, des pertes de mémoire et des difficultés à parler et à communiquer. Il pourrait être utile que votre médecin évalue ces symptômes pour éliminer la LEMP. En conséquence, si vous pensez que votre sclérose en plaques s'aggrave ou si vous ou vos proches constatez tout symptôme nouveau ou inhabituel, il est très important que vous en parliez à votre médecin dès que possible.
- Syndrome inflammatoire après l'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan (connu sous le nom de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou IRIS).
- Infections à cryptocoques (un type d'infection fongique, c'est-à-dire causée par un champignon), incluant des méningites à cryptocoques avec des symptômes tels que maux de tête accompagnés de raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, et/ou confusion.

- Carcinomes à cellules de Merkel (un type de cancer cutané). Les signes évocateurs d'un carcinome à cellules de Merkel incluent un nodule indolore, de couleur rouge bleutée ou brun clair, souvent situé sur le visage, la tête ou le cou. Le carcinome à cellules de Merkel peut également se présenter comme un nodule ou une masse indolore et ferme. L'exposition solaire prolongée et la fragilité du système immunitaire peuvent augmenter le risque de développement d'un carcinome à cellules de Merkel.
- Après l'arrêt du traitement par Fingolimod Mylan, les symptômes de la sclérose en plaques peuvent réapparaître et s'aggraver par rapport à ce qu'ils étaient avant ou pendant le traitement.
- Forme auto-immune d'anémie (diminution du nombre de globules rouges) dans laquelle les globules rouges sont détruits (anémie hémolytique auto-immune).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, **prévenez immédiatement votre médecin.**

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- Infection par le virus de la grippe, avec des symptômes tels que fatigue, frissons, mal de gorge, douleurs articulaires ou musculaires, fièvre.
- Sensation de pression ou douleur au niveau des joues et du front (sinusite).
- Maux de tête.
- Diarrhée.
- Dorsalgies.
- Résultats sanguins montrant des taux élevés des enzymes hépatiques.
- Toux.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Teigne, une infection fongique (causée par un champignon) de la peau (pityriasis versicolor).
- Étourdissements.
- Maux de tête sévères souvent accompagnés de nausées, de vomissements et de sensibilité à la lumière (migraine).
- Taux bas des globules blancs (lymphocytes, leucocytes).
- Faiblesse.
- Éruption rouge avec démangeaisons et sensation de brûlure (eczéma).
- Démangeaisons.
- Augmentation des taux sanguins de lipides (triglycérides).
- Chute de cheveux.
- Essoufflement.
- Dépression.
- Vision trouble (voir également la partie concernant l'œdème maculaire à la rubrique « Certains effets indésirables peuvent être ou devenir graves »).
- Hypertension (Fingolimod Mylan peut causer une légère augmentation de la pression artérielle).
- Douleurs musculaires.
- Douleurs articulaires.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Taux bas de certains globules blancs (neutrophiles).
- Humeur dépressive.
- Nausées.

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Cancer du système lymphatique (lymphome).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Gonflement périphérique.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fingolimod Mylan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette/le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Fingolimod Mylan

- La substance active est le fingolimod. Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, glycine, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.
 - Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
 - Encre d'impression : gomme-laque (E904), propylène glycol (E1520), oxyde de fer noir (E172) et hydroxyde de potassium.

Comment se présente Fingolimod Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules ont une coiffe opaque de couleur brun-orangé et un corps opaque blanc, avec l'inscription « MYLAN » imprimée au-dessus de « FD 0.5 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.

Fingolimod Mylan 0,5 mg, gélule est présenté en :

Plaquettes contenant 28, 30, 84 ou 98 gélules

Conditionnements multiples de 3 boîtes, contenant chacune 28 gélules

Boîtes calendaires contenant 28 ou 84 gélules

Plaquettes unidoses contenant 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 ou 98 x 1 gélules

Flacons contenant 90 ou 100 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlande.

Fabricant(s)

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Viatis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 87 11600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.