ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Testa opaca di colore marrone-arancione e corpo opaco di colore bianco, con stampato in inchiostro nero "MYLAN" sopra a "FD 0.5" sia sulla testa che sul corpo. Dimensioni: approssimativamente 16 mm di lunghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fingolimod Mylan è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

- Pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia *disease modifying* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di *washout*).

oppure

- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella sclerosi multipla.

<u>Posologia</u>

Negli adulti, la dose raccomandata di fingolimod è una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

Nei pazienti pediatrici (10 anni di età e oltre), la dose raccomandata dipende dal peso corporeo:
- Pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg: una capsula da 0,25 mg per via orale una volta al giorno.
- Pazienti pediatrici con peso corporeo > 40 kg: una capsula da 0,5 mg per via orale una volta al giorno.

I pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con le capsule da 0,25 mg e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare al trattamento con le capsule

da 0,5 mg.

Nel passaggio da una dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg, si raccomanda di ripetere lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento.

Fingolimod Mylan non è disponibile in capsule da 0,25 mg. Per questo dosaggio, si devono usare altri medicinali contenenti fingolimod, disponibili sul mercato.

Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto per:

- Uno o più giorni durante le prime due settimane di trattamento
- Più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento
- Più di 2 settimane dopo un mese di trattamento.

Se l'interruzione del trattamento è di durata minore di quella descritta sopra, il trattamento deve continuare con la somministrazione della dose successiva come pianificato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani
Fingolimod Mylan deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni in quanto i dati di sicurezza ed efficacia disponibili sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
Nei principali studi registrativi condotti nella sclerosi multipla, fingolimod non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Sulla base degli studi di farmacologia clinica, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a severa.

Compromissione epatica
Fingolimod Mylan non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.3). Sebbene non sia richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, si raccomanda cautela quando si inizia il trattamento in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
Sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10 e 12 anni (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e
5.1).

La sicurezza e l'efficacia di fingolimod nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale.

Fingolimod Mylan può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le capsule devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome da immunodeficienza.
- Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli trattati con terapie immunosoppressive concomitanti o quelli immunocompromessi da terapie precedenti).

- Infezioni attive severe, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi).
- Tumori maligni in fase attiva.
- Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C).
- Pazienti che nei precedenti 6 mesi hanno avuto infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero) o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA) (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o con blocco AV di terzo grado o con sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 msec (vedere paragrafo 4.4).
- Durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradiaritmia

L'inizio del trattamento comporta una diminuzione transitoria della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare, compresi isolati episodi di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dopo la somministrazione della prima dose, la diminuzione della frequenza cardiaca inizia entro un'ora ed è massima entro le prime 6 ore. Nei giorni seguenti questo effetto post-dose persiste, benché generalmente di minore intensità, e solitamente diminuisce nel corso delle settimane successive. Continuando la somministrazione, la frequenza cardiaca media ritorna verso i valori basali entro un mese. Tuttavia in particolari pazienti può accadere che la frequenza cardiaca non ritorni al valore basale entro la fine del primo mese. Le anomalie della conduzione sono state solitamente transitorie e asintomatiche, generalmente non hanno richiesto alcun trattamento e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Se necessario, la diminuzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di dosi di atropina o isoprenalina.

Tutti i pazienti devono effettuare un elettrocardiogramma (ECG) e la misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan e dopo 6 ore. Tutti i pazienti devono essere monitorati per 6 ore per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, con la misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) durante queste 6 ore.

Si raccomandano le stesse precauzioni previste per la prima dose di trattamento quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg.

Se si dovessero verificare sintomi di bradiaritmia dopo la somministrazione, deve essere dato inizio ad adeguate procedure di gestione clinica del paziente e il monitoraggio deve essere proseguito fino a quando i sintomi non si siano risolti. Qualora un paziente dovesse richiedere un intervento farmacologico durante il monitoraggio dopo la prima dose, il monitoraggio deve essere effettuato sino al mattino successivo in una struttura ospedaliera e deve essere ripetuto dopo la seconda dose di Fingolimod Mylan.

Se al termine delle 6 ore il valore della frequenza cardiaca risulta il più basso tra quelli rilevati dopo la somministrazione della prima dose (che suggerisce che l'effetto farmacodinamico massimo sul cuore può non essere ancora manifesto), si deve continuare il monitoraggio per almeno 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenta nuovamente. È inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta < 45 battiti al minuto negli adulti, < 55 battiti al minuto nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o < 60 battiti al minuto nei

pazienti pediatrici di età tra 10 e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di nuova insorgenza di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (almeno sino al mattino successivo).

A seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo intercorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), quando si riprende il trattamento con fingolimod si possono ripresentare gli effetti sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare. Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento per la prima dose qualora il trattamento venga interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Casi molto rari di inversione dell'onda T sono stati segnalati in pazienti adulti trattati con fingolimod. In caso di inversione dell'onda T, il medico si deve assicurare che non vi siano segni o sintomi di ischemia miocardica associata. Se si sospetta la presenza di ischemia miocardica, si raccomanda di consultare un cardiologo.

A causa del rischio di gravi disturbi del ritmo o di significativa bradicardia, Fingolimod Mylan non deve essere utilizzato in pazienti con blocco seno-atriale, storia di bradicardia sintomatica, sincope ricorrente o arresto cardiaco, o in pazienti con significativo prolungamento del tratto QT (QTc > 470 msec [donne adulte], QTc > 460 msec [bambine] o > 450 msec [uomini adulti e bambini]), ipertensione non controllata o severa apnea notturna (vedere anche paragrafo 4.3). Il trattamento con questo medicinale deve essere considerato in questi pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali e prima di iniziare il trattamento si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio più adeguato. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo per l'inizio del trattamento (vedere anche paragrafo 4.5).

Fingolimod non è stato studiato in pazienti con aritmie che richiedono un trattamento con antiaritmici di classe Ia (es. chinidina, disopiramide) o classe III (es. amiodarone, sotalolo). Gli antiaritmici di classe Ia e di classe III sono stati associati a casi di torsione di punta in pazienti con bradicardia (vedere paragrafo 4.3).

L'esperienza con fingolimod nei pazienti in trattamento concomitante con beta-bloccanti, bloccanti del canale del calcio che provocano diminuzione della frequenza cardiaca (come verapamil o diltiazem), o con altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca (es. ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina) è limitata. Poiché l'inizio del trattamento con fingolimod è anche associato alla diminuzione della frequenza cardiaca (vedere anche paragrafo 4.8 Bradiaritmia), l'uso concomitante di questi farmaci all'inizio del trattamento può essere associato a bradicardia severa e a blocco cardiaco. A causa dei potenziali effetti additivi sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Fingolimod Mylan non deve essere iniziato in pazienti che sono in terapia con questi farmaci (vedere anche paragrafo 4.5). In questi pazienti il trattamento con fingolimod deve essere considerato solo se i benefici attesi superano i rischi potenziali. Se si prende in considerazione la terapia, prima di iniziare il trattamento si raccomanda di consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con questi farmaci, si deve consultare un cardiologo per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo (vedere anche paragrafo 4.5).

<u>Intervallo QT</u>

In uno studio approfondito sull'intervallo QT condotto con dosi di fingolimod di 1,25 mg o 2,5 mg, allo stato stazionario (quando l'effetto cronotropo negativo di fingolimod era ancora presente) il trattamento ha indotto un prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc), con il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 90% ≤ 13,0 ms. Non è stata osservata una correlazione dose-risposta o esposizione-risposta tra fingolimod e il prolungamento dell'intervallo QTc. Non è stato osservato un segnale che suggerisca in modo coerente che il trattamento possa aumentare l'incidenza delle anomalie dell'intervallo QTc, né come valore assoluto né come variazione rispetto al basale.

Non è noto il significato clinico di questi risultati. Negli studi in pazienti con sclerosi multipla non è stato osservato alcun prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT, ma i pazienti a rischio di sviluppare prolungamento dell'intervallo QT non sono stati inclusi negli studi clinici.

È meglio evitare la somministrazione di medicinali che possono prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con significativi fattori di rischio, quali ad esempio ipokaliemia o prolungamento congenito dell'intervallo QT.

Effetti immunosoppressivi

Fingolimod ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti a rischio di infezioni, comprese infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e aumenta il rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare quelli cutanei. I medici devono monitorare attentamente i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una precedente terapia immunosoppressiva. Se si sospetta questo rischio, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione caso per caso (vedere anche paragrafo 4.4 "Infezioni" e "Tumori cutanei" e paragrafo 4.8 "Linfomi").

Infezioni

Un effetto farmacodinamico rilevante di fingolimod è la riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici fino al 20-30% dei valori basali. Ciò è dovuto al sequestro reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi (vedere paragrafo 5.1).

Prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Mylan deve essere disponibile un emocromo completo recente (cioè effettuato nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente). Si raccomanda inoltre durante il trattamento di valutare l'emocromo periodicamente dopo 3 mesi e successivamente almeno annualmente, e in caso di insorgenza di segni di infezione. Una conta linfocitaria assoluta inferiore a $0{,}2x10^9$/L, se confermata, deve condurre all'interruzione del trattamento fino a ritorno al valore normale, in quanto negli studi clinici nei pazienti con conta linfocitaria assoluta inferiore a $0{,}2x10^9$/L il trattamento con fingolimod è stato interrotto.

L'inizio del trattamento con Fingolimod Mylan deve essere posticipato nei pazienti con infezioni severe in corso fino alla guarigione.

Gli effetti di Fingolimod Mylan sul sistema immunitario possono aumentare il rischio di infezioni, incluse le infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.8). Devono essere messe in atto efficaci strategie diagnostiche e terapeutiche nei pazienti in trattamento con fingolimod che presentano sintomi di infezioni. Quando si valuta un paziente con una sospetta infezione potenzialmente grave, si deve considerare la possibilità di rivolgersi a un medico esperto nel trattamento delle infezioni. I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente i sintomi di infezione al proprio medico.

Se in un paziente si sviluppa un'infezione grave si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con Fingolimod Mylan e valutare il rapporto beneficio-rischio prima di riprendere il trattamento.

L'eliminazione di fingolimod dopo l'interruzione della terapia può richiedere fino a due mesi e pertanto si deve continuare a sorvegliare la comparsa di infezioni durante questo periodo. I pazienti devono essere istruiti a segnalare i sintomi di infezione nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Infezione virale da herpes
Casi gravi, a rischio di vita e talvolta fatali di encefalite, meningite e meningoencefalite causati da virus herpes simplex e da virus varicella zoster si sono verificati con fingolimod in qualsiasi momento durante il trattamento. Se si verificano encefalite erpetica, meningite o meningoencefalite, il trattamento deve essere interrotto e deve essere somministrato un appropriato trattamento per le rispettive infezioni.

È necessario che i pazienti siano valutati in merito al loro stato di immunità per la varicella prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan. In assenza di storia di varicella confermata da un medico o di prove che attestino che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella, si raccomanda di sottoporre i pazienti al dosaggio degli anticorpi verso il virus varicella-zoster (VZV) prima di iniziare la terapia con fingolimod. Per i pazienti con titolo anticorpale negativo si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella prima di iniziare il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4.8). L'inizio del trattamento con fingolimod deve essere posticipato di un mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Meningite criptococcica
Casi di meningite criptococcica (un'infezione fungina), talvolta fatali, sono stati segnalati nell'esperienza post- marketing dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che presentano sintomi e segni compatibili con la meningite criptococcica (es. cefalea accompagnata da disturbi mentali come confusione, allucinazioni e/o disturbi della personalità) devono essere sottoposti ad una tempestiva valutazione diagnostica. Se la diagnosi di meningite criptococcica è confermata, fingolimod deve essere sospeso e si deve iniziare un trattamento appropriato. Una consultazione multidisciplinare (es. specialista in malattie infettive) deve essere eseguita se si ritiene necessaria la ripresa del trattamento con fingolimod.

Leucoencefaolopatia multifocale progressiva (PML)
Dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata segnalata PML durante trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8). Si tratta di un'infezione opportunistica causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può rivelarsi fatale o determinare grave disabilità. Casi di PML si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia senza precedente esposizione a natalizumab. Sebbene sembri che il rischio stimato aumenti con l'esposizione cumulativa nel tempo, una relazione precisa con la durata del trattamento non è nota. Ulteriori casi di PML si sono verificati in pazienti che erano stati trattati in precedenza con natalizumab, di cui è nota l'associazione con la PML. La PML si può verificare solo in presenza di un'infezione da JCV. Se si effettua il test per la ricerca del JCV, si deve considerare che l'influenza della linfopenia sull'accuratezza del test per gli anticorpi anti-JCV non è stata studiata in pazienti trattati con fingolimod. Si deve anche sottolineare che un test negativo per gli anticorpi anti-JCV non esclude la possibilità di una successiva infezione da JCV. Prima di iniziare il trattamento con fingolimod deve essere disponibile una risonanza magnetica (RM) basale (di norma effettuata entro 3 mesi dall'inizio del trattamento) da usare come riferimento. I risultati della RM possono essere evidenti prima di segni o sintomi clinici. Durante le RM di routine (in accordo con le raccomandazioni nazionali e locali), i medici devono prestare attenzione alle lesioni indicative di PML. La RM può essere considerata nell'ambito di un aumento del livello di vigilanza in pazienti considerati ad aumentato rischio di PML. Casi di PML asintomatica sulla base dei risultati della RM e di positività per JCV DNA nel liquido cerebrospinale sono stati riportati in pazienti trattati con fingolimod. In caso di sospetta PML, si deve eseguire immediatamente una RM con finalità diagnostiche e si deve interrompere il trattamento fino a quando la PML non sia stata esclusa.

Infezione da papilloma virus umano (HPV)
Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di infezione da HPV, compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati riportati durante il trattamento con fingolimod. A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare

È stato riportato edema maculare con o senza disturbi visivi nello 0,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, principalmente nei primi 3-4 mesi di terapia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda pertanto una valutazione oftalmologica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento. Se i pazienti segnalano disturbi visivi in qualsiasi momento durante il trattamento, si deve effettuare un esame del fondo

oculare, compresa la macula.

I pazienti con storia di uveite e i pazienti con diabete mellito sono a maggior rischio di sviluppare edema maculare (vedere paragrafo 4.8). Fingolimod non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito. Si raccomanda che i pazienti con sclerosi multipla e concomitante diabete mellito o con storia di uveite vengano sottoposti ad una valutazione oftalmologica prima di iniziare la terapia e a controlli di follow-up durante il trattamento.

La prosecuzione del trattamento in pazienti con edema maculare non è stata studiata. Si raccomanda di interrompere il trattamento con Fingolimod Mylan se in un paziente si verifica edema maculare. Per decidere se la terapia debba essere o meno ripresa dopo la guarigione, è necessario tenere in considerazione i potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Danno epatico

In pazienti con sclerosi multipla trattati con fingolimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici, in particolare dell'alanino aminotransferasi (ALT) ma anche della gamma glutamiltranspeptidasi (GGT) e dell'aspartato transaminasi (AST). Sono stati riportati anche alcuni casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo. Segni di danno epatico, inclusi enzimi epatici marcatamente elevati nel siero e bilirubina totale elevata, si sono verificati già dieci giorni dopo la prima somministrazione e sono stati riportati anche dopo l'uso prolungato. Negli studi clinici si sono verificati aumenti dei livelli di ALT ≥ 3 volte il limite superiore del range di normalità (ULN) nell'8,0% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg rispetto al 1,9% dei pazienti trattati con placebo. Aumenti di 5 volte il limite superiore del range di normalità si sono verificati nel 1,8% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con placebo. Negli studi clinici il trattamento veniva interrotto se l'aumento era > 5 volte il limite superiore del range di normalità. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e fingolimod. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli delle transaminasi ematiche sono ritornati ai valori normali approssimativamente 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Fingolimod non è stato studiato nei pazienti con severo danno epatico preesistente (Child-Pugh classe C) e pertanto non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, nei pazienti con epatite virale attiva in corso si deve ritardare l'inizio del trattamento fino alla risoluzione della fase attiva.

Prima dell'inizio del trattamento devono essere disponibili analisi recenti (cioè effettuate nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina. In assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di fingolimod. In assenza di sintomi clinici, se i livelli di transaminasi epatiche sono maggiori di 3 volte ma minori di 5 volte il limite di normalità (ULN) senza incremento della bilirubina sierica, si deve predisporre un più frequente monitoraggio, comprese le misurazioni di bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP), per determinare se si verificano ulteriori aumenti e per discernere se è presente un'eziologia alternativa della disfunzione epatica. Se i livelli di transaminasi epatiche sono almeno 5 volte l'ULN o almeno 3 volte l'ULN associati a un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, il trattamento deve essere interrotto. Si deve continuare il monitoraggio epatico. Se i livelli sierici ritornano nella norma (anche nel caso sia stata identificata una causa alternativa della disfunzione epatica), il trattamento con fingolimod può essere ripreso sulla base di una attenta valutazione beneficio-rischio del paziente.

Nei pazienti che presentano sintomi di disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia, ittero e/o colorazione scura delle urine, devono essere valutati prontamente i livelli degli enzimi epatici e della bilirubina e qualora sia confermato un danno epatico significativo il trattamento deve essere interrotto.

Il trattamento non deve essere ripreso a meno che possa essere stabilita una plausibile eziologia alternativa per i segnali e i sintomi di danno epatico.

Sebbene non vi siano dati per stabilire che i pazienti con malattia epatica preesistente presentino un maggior rischio di sviluppo di elevati valori nei test di funzionalità epatica, si deve prestare cautela quando si somministra fingolimod a pazienti con storia di malattia epatica significativa.

Effetti sulla pressione arteriosa

I pazienti con ipertensione non controllata dai medicinali sono stati esclusi dagli studi clinici condotti prima della commercializzazione di Fingolimod Mylan; pertanto, si raccomanda un'attenzione particolare se pazienti con ipertensione non controllata vengono trattati con questo medicinale.

Negli studi clinici condotti nei pazienti con sclerosi multipla (SM), il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio di circa 3 mmHg della pressione sistolica e di circa 1 mmHg della pressione diastolica: questi aumenti si sono manifestati circa un mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la prosecuzione del trattamento. In uno studio controllato verso placebo della durata di due anni l'ipertensione è stata segnalata come evento avverso nel 6,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Pertanto la pressione deve essere controllata regolarmente durante il trattamento.

Effetti sul sistema respiratorio

Durante il trattamento con fingolimod sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV_1) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con severi disturbi respiratori, fibrosi polmonare e broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing con la dose di 0,5 mg sono stati segnalati rari casi di PRES (vedere paragrafo 4.8). I sintomi segnalati includevano insorgenza improvvisa di cefalea di grado severo, nausea, vomito, alterazione dello stato mentale, disturbi visivi e crisi convulsive. I sintomi della PRES sono generalmente reversibili ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Un ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare a conseguenze neurologiche permanenti. Se si sospetta la presenza di PRES, il trattamento con Fingolimod Mylan deve essere interrotto.

Trattamento precedente con terapie immunosoppressive o immunomodulatorie

Non sono stati effettuati studi per valutare l'efficacia e la sicurezza di fingolimod quando i pazienti passano da una terapia con teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab a fingolimod. Quando i pazienti passano da un'altra terapia *disease modifying* a fingolimod, si deve tenere in considerazione l'emivita e il meccanismo d'azione dell'altra terapia per evitare un effetto additivo sul sistema immunitario e, nello stesso tempo, ridurre al minimo il rischio di riattivazione della malattia. Si raccomanda di valutare un emocromo prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan per accertarsi che gli effetti sul sistema immunitario indotti dalla terapia precedente (es. citopenia) si siano risolti.

Generalmente il trattamento con Fingolimod Mylan può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione della terapia con interferone o glatiramer acetato.

Nel caso del dimetilfumarato, il periodo di *washout* deve essere sufficiente a ripristinare un adeguato emocromo prima di iniziare il trattamento.

A causa della lunga emivita di natalizumab, generalmente l'eliminazione richiede fino a 2-3 mesi dopo

l'interruzione del trattamento. Anche teriflumonide è eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, la clearance di teriflunomide dal plasma può richiedere da parecchi mesi fino a 2 anni. Si raccomanda di eseguire una procedura di eliminazione accelerata, come descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di teriflunomide, o, in alternativa, il periodo di *washout* non deve essere inferiore ai 3,5 mesi. Si deve prestare cautela quando i pazienti passano da una terapia con natalizumab o teriflunomide a fingolimod per quanto riguarda i potenziali effetti concomitanti sul sistema immunitario.

Alemtuzumab ha effetti immunosoppressivi intensi e prolungati. Poiché la reale durata di questi effetti non è nota, si raccomanda di non iniziare il trattamento con fingolimod dopo alemtuzumab a meno che i benefici del trattamento per il singolo paziente non siano chiaramente superiori ai rischi.

La decisione di co-somministrare trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

Co-somministrazione con potenti induttori del CYP450

Fingolimod deve essere usato con cautela in associazione a potenti induttori del CYP450.
Si raccomanda di non co-somministrare l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

Tumori maligni

Tumori maligni cutanei
Vi sono state segnalazioni di carcinoma basocellulare (BCC) e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel, in pazienti in trattamento con fingolimod (vedere paragrafo 4.8). È necessario sorvegliare la comparsa di lesioni cutanee e si raccomanda di eseguire un controllo medico della cute all'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. Il paziente deve rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette.

Poiché esiste un rischio potenziale di escrescenze cutanee maligne, ai pazienti trattati con fingolimod deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

Linfomi
Vi sono stati casi di linfoma in studi clinici e durante l'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8). I casi riportati erano di natura eterogenea, principalmente linfoma non-Hodgkin, compresi linfomi a cellule B e a cellule T. Sono stati osservati casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide). È stato anche osservato un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus
Epstein-Barr. Se si sospetta un linfoma, il trattamento deve essere interrotto.

Donne in età fertile

A causa del rischio per il feto, l'uso di fingolimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima dell'inizio del trattamento, le donne in età fertile devono essere informate sul rischio per il feto, devono avere un test di gravidanza negativo e devono fare uso di misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6 e le informazioni presenti nei materiali educativi).

Lesioni tumefattive

Nel post marketing sono stati segnalati rari casi di lesioni tumefattive associate a una ricaduta di SM. In caso di ricadute gravi, si deve effettuare una RM per escludere la presenza di lesioni tumefattive. L'interruzione del trattamento deve essere considerata dal medico su base individuale, tenendo in

considerazione i benefici e i rischi per il singolo paziente.

Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod

Nel post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni pazienti che avevano interrotto il trattamento con fingolimod. Questo è stato generalmente osservato entro 12 settimane dopo l'interruzione del trattamento ma è stato anche segnalato fino a 24 settimane dopo la sospensione di fingolimod. Si raccomanda pertanto cautela quando si interrompe il trattamento. Se si considera necessario interrompere il trattamento con fingolimod, la possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione e i pazienti devono essere controllati per segni e sintomi rilevanti e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere sotto "Interruzione della terapia").

Interruzione della terapia

Sulla base dell'emivita del farmaco, nel caso si decida di interrompere il trattamento con Fingolimod Mylan, è necessario lasciare un intervallo di 6 settimane senza terapia, per permettere di eliminarlo dal sangue (vedere paragrafo 5.2). La conta dei linfociti ritorna progressivamente ai valori di normalità entro 1-2 mesi dall'interruzione della terapia nella maggior parte dei pazienti (vedere paragrafo 5.1) sebbene il recupero completo possa richiedere un tempo significativamente più lungo in alcuni pazienti. L'avvio di altre terapie durante tale intervallo di tempo comporta un'esposizione concomitante a fingolimod. L'uso di farmaci immunosoppressori subito dopo l'interruzione della somministrazione di Fingolimod Mylan può determinare un effetto additivo sul sistema immunitario e pertanto si raccomanda cautela.

Si raccomanda cautela anche quando si interrompe la terapia per il rischio di un effetto rebound (vedere sopra "Ritorno dell'attività della malattia (effetto rebound) dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod"). Se si ritiene necessario sospendere il trattamento con Fingolimod Mylan, i pazienti devono essere controllati durante questo periodo per identificare i segnali rilevanti di un possibile effetto rebound.

Interferenza con i dosaggi sierologici

Poiché fingolimod riduce la conta dei linfociti ematici, tramite la loro ridistribuzione negli organi linfoidi secondari, questa non può essere utilizzata per valutare lo stato linfocitario di un paziente trattato con Fingolimod Mylan. Gli esami di laboratorio che prevedono l'utilizzo di cellule mononucleari circolanti richiedono volumi ematici maggiori a causa della riduzione nel numero dei linfociti circolanti.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è simile a quello negli adulti e pertanto le avvertenze e precauzioni per gli adulti si applicano anche ai pazienti pediatrici.

In particolare, quando Fingolimod Mylan è prescritto ai pazienti pediatrici si deve considerare quanto segue:

- Al momento della prima somministrazione devono essere seguite precauzioni (vedere sopra "Bradiaritmia"). Le stesse precauzioni previste per la prima somministrazione sono raccomandate quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg.
- Nello studio controllato pediatrico D2311, sono stati riportati casi di crisi convulsive, ansia, umore depresso e depressione con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con fingolimod rispetto ai pazienti trattati con interferone beta-1a. Si richiede cautela in questo sottogruppo di popolazione (vedere "Popolazione pediatrica" al paragrafo 4.8).
- Lievi isolati aumenti di bilirubina sono stati osservati nei pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod.
- Si raccomanda che i pazienti pediatrici completino tutte le immunizzazioni in accordo con le linee guida in vigore sull'immunizzazione prima di iniziare la terapia con Fingolimod Mylan

(vedere sopra "Infezioni").

- Sono disponibili dati molto limitati nei bambini di età compresa tra 10-12 anni, di peso corporeo inferiore ai 40 kg o con stadio di Tanner < 2 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Si richiede cautela in questi sottogruppi per le conoscenze molto limitate disponibili dallo studio clinico.
- Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive

Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Si deve procedere con cautela anche quando i pazienti iniziano la terapia con Fingolimod Mylan dopo aver interrotto il trattamento con terapie a lunga durata d'azione con effetti sul sistema immunitario, come ad esempio natalizumab, teriflunomide o mitoxantrone (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici sulla sclerosi multipla il trattamento concomitante delle ricadute con un breve ciclo di corticosteroidi non è stato associato ad un aumentato tasso di infezioni.

Vaccinazioni

Durante il trattamento e fino a due mesi dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan le vaccinazioni possono risultare meno efficaci. L'uso di vaccini vivi attenuati può determinare un rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sostanze che inducono bradicardia

Fingolimod è stato studiato in combinazione con atenololo e diltiazem. Quando è stato somministrato con atenololo in uno studio di interazione condotto in volontari sani, all'inizio del trattamento si è verificata una riduzione aggiuntiva del 15% della frequenza cardiaca; tale effetto non si è osservato con diltiazem. A causa del potenziale effetto additivo sulla frequenza cardiaca, il trattamento con Fingolimod Mylan non deve essere iniziato nei pazienti che assumono beta-bloccanti o altri farmaci che possono diminuire la frequenza cardiaca, come gli antiaritmici di classe Ia e III, i bloccanti del canale del calcio (come ad esempio verapamil o diltiazem), ivabradina, digossina, anticolinesterasici o pilocarpina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se per questi pazienti si prende in considerazione il trattamento con questo medicinale, si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non provochino diminuzione della frequenza cardiaca oppure per definire un adeguato monitoraggio all'inizio del trattamento. Qualora non fosse possibile interrompere il trattamento con i farmaci che diminuiscono la frequenza cardiaca, si raccomanda il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

Modificazioni della farmacocinetica di fingolimod indotte da altre sostanze

Fingolimod è metabolizzato principalmente dal CYP4F2. Anche altri enzimi come il CYP3A4 possono intervenire nella sua metabolizzazione, particolarmente nel caso di potente induzione del CYP3A4. Non è da attendersi che i potenti inibitori delle proteine trasportatrici influenzino il comportamento di fingolimod. La co-somministrazione con chetoconazolo ha determinato, tramite inibizione del CYP4F2, un aumento di 1,7 volte dell'esposizione (AUC) a fingolimod e a fingolimod fosfato. Si deve usare cautela nel somministrare fingolimod con sostanze che possono inibire il CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, alcuni macrolidi come claritromicina o telitromicina).

La somministrazione concomitante di carbamazepina 600 mg due volte al giorno, raggiunto lo stato stazionario, e di una dose singola di fingolimod 2 mg ha ridotto l'AUC di fingolimod e del suo metabolita del 40% circa. Altri potenti induttori dell'enzima CYP3A4, come ad esempio rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz e l'erba di San Giovanni, possono indurre una riduzione dell'AUC di

fingolimod e del suo metabolita almeno di questa entità. Poiché questo può potenzialmente comprometterne l'efficacia, si deve procedere con cautela quando si somministrano in combinazione. La somministrazione concomitante con l'erba di San Giovanni non è comunque raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Modificazioni della farmacocinetica di altre sostanze indotte da fingolimod

È improbabile che fingolimod interagisca con sostanze metabolizzate principalmente dagli enzimi del CYP450 o da substrati delle principali proteine trasportatrici.

La co-somministrazione di fingolimod con ciclosporina non ha determinato alcun cambiamento nell'esposizione alla ciclosporina o a fingolimod. Pertanto, non è da attendersi che fingolimod modifichi la farmacocinetica dei medicinali che sono substrati del CYP3A4.

La co-somministrazione di fingolimod con contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel) non ha comportato alcun cambiamento nell'esposizione ai contraccettivi orali. Non sono stati condotti studi di interazione con contraccettivi orali contenenti progestinici; tuttavia non è da attendersi un effetto di fingolimod sull'esposizione a tali farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

L'uso di fingolimod è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento in donne potenzialmente fertili, deve essere disponibile un test di gravidanza negativo e devono essere fornite informazioni sui gravi rischi per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod, poiché esso richiede circa 2 mesi per essere eliminato dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono anche incluse nei materiali educativi. Queste misure devono essere implementate prima della prescrizione di fingolimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con fingolimod per pianificare una gravidanza, deve essere considerata la possibilità di un ritorno dell'attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Sulla base dell'esperienza nell'uomo, i dati post-marketing suggeriscono che l'uso di fingolimod è associato ad un aumento di 2 volte del rischio di gravi malformazioni congenite quando è somministrato durante la gravidanza rispetto al tasso osservato nella popolazione generale (2-3%; EUROCAT).

Le seguenti gravi malformazioni sono state segnalate più frequentemente:
- Malattia cardiaca congenita come difetti del setto atriale e ventricolare, tetralogia di Fallot
- Anomalie renali
- Anomalie muscoloscheletriche

Non vi sono dati sugli effetti di fingolimod sul travaglio e sul parto.

Studi animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, compresa la perdita del feto e difetti d'organo, in particolare tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare (vedere paragrafo 5.3). Inoltre è noto che il recettore su cui agisce fingolimod (sfingosina 1-fosfato) è coinvolto nella formazione vascolare durante l'embriogenesi.

Di conseguenza, fingolimod è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Deve

essere interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento, fingolimod deve essere interrotto. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associati con il trattamento e devono essere effettuati esami ecografici.

Allattamento

Fingolimod è escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a fingolimod nei lattanti, le donne in trattamento con Fingolimod Mylan non devono allattare con latte materno.

Fertilità

I dati degli studi preclinici non indicano che fingolimod sia associato a un maggior rischio di riduzione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fingolimod non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia talvolta, all'inizio del trattamento, possono verificarsi capogiri o sonnolenza. Quando si inizia il trattamento con Fingolimod Mylan si raccomanda di tenere in osservazione i pazienti per 6 ore (vedere paragrafo 4.4 "Bradiaritmia").

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥ 10%) alla dose di 0,5 mg sono state mal di testa (24,5%), aumento degli enzimi epatici (15,2%), diarrea (12,6%), tosse (12,3%), influenza (11,4%), sinusite (10,9%) e mal di schiena (10,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate negli studi clinici e quelle derivanti dall'esperienza post-marketing mediante segnalazioni spontanee o da casi di letteratura. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Influenza
	Sinusite
Comune:	Infezioni da herpes virus
	Bronchite
	Pitiriasi versicolor
Non comune:	Polmonite
Non nota:	Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**
	Infezioni criptococciche**
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Comune:	Carcinoma basocellulare
Non comune:	Melanoma maligno****

Raro:	Linfoma***
	Carcinoma a cellule squamose****
Molto raro:	Sarcoma di Kaposi****
Non nota:	Carcinoma a cellule di Merkel***
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Linfopenia
	Leucopenia
Non comune:	Trombocitopenia
Non nota:	Anemia emolitica autoimmune*** Edema periferico***
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni di ipersensibilità, inclusi rash, orticaria e angioedema subito dopo l'inizio del trattamento***
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione
Non comune:	Umore depresso
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Comune:	Capogiri
	Emicrania
Non comune:	Crisi convulsiva
Raro:	Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)*
Non nota:	Severa esacerbazione della malattia dopo l'interruzione del trattamento con fingolimod***
Patologie dell'occhio	
Comune:	Visione offuscata
Non comune:	Edema maculare
Patologie cardiache	
Comune:	Bradicardia
	Blocco atrioventricolare
Molto raro:	Inversione dell'onda T***
Patologie vascolari	
Comune:	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse
Comune:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea
Non comune:	Nausea***
Patologie epatobiliari	
Non nota:	Insufficienza epatica acuta***
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eczema
	Alopecia
	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Dolore alla schiena
Comune:	Mialgia
	Artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Molto comune:	Aumento dei livelli degli enzimi epatici (aumento dei livelli di alanina transaminasi, gamma glutamiltransferasi, aspartato transaminasi)
Comune:	Diminuzione del peso*** Aumento dei livelli ematici dei trigliceridi
Non comune:	Diminuzione della conta dei neutrofili
* La categoria di frequenza degli eventi è stata basata su un'esposizione a fingolimod stimata di circa 10.000 pazienti in tutti gli studi clinici. ** PML e infezioni criptococciche (inclusi casi di meningite criptococcica) sono state segnalate nell'esperienza post- marketing (vedere paragrafo 4.4). *** Reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura. **** La categoria di frequenza e la valutazione del rischio sono state basate su un'esposizione a fingolimod 0,5 mg stimata di oltre 24.000 pazienti in tutti gli studi clinici.	

Descrizione di alcune specifiche reazioni avverse

Infezioni
Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, il tasso generale di infezioni (65,1%) riportato con la dose di 0,5 mg è risultato simile a quello osservato con il placebo. Tuttavia le infezioni delle basse vie respiratorie, principalmente bronchiti e, in misura minore, infezioni erpetiche e polmoniti, sono risultate più frequenti nei pazienti trattati con fingolimod.

Sono stati segnalati alcuni casi di infezione erpetica disseminata, inclusi casi fatali, anche con la dose di 0,5 mg.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di infezioni da patogeni opportunisti, come ad esempio patogeni virali (es. virus varicella-zoster [VZV], JCV responsabile di PML, virus herpes simplex [HSV]), fungini (es. criptococchi incluso quello responsabile della meningite criptococcica) o batterici (es. micobatterio atipico), alcuni dei quali sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase successiva all'immissione in commercio, casi di infezione da HPV, compresi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV, sono stati riportati durante il trattamento con fingolimod. A causa delle proprietà immunosoppressive di fingolimod, si deve prendere in considerazione la vaccinazione contro il virus HPV prima di iniziare il trattamento, tenendo conto delle raccomandazioni sulla vaccinazione. Si raccomanda lo screening per il cancro, compreso il Pap test, come da standard di cura.

Edema maculare
Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla l'edema maculare si è verificato nello 0,5% dei pazienti trattati con la dose raccomandata di 0,5 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con la dose più alta (1,25 mg). La maggior parte dei casi si è verificata entro i primi 3-4 mesi di terapia. Alcuni pazienti hanno riferito offuscamento della vista e diminuzione dell'acuità visiva; altri soggetti sono risultati asintomatici e la diagnosi è stata effettuata durante una visita oftalmologica di routine. Generalmente l'edema maculare è migliorato o si è risolto spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento. Non è stato studiato il rischio di una ricorrenza dopo una nuova esposizione al trattamento.

L'incidenza di edema maculare è aumentata nei pazienti con sclerosi multipla con storia di uveite (17% con storia di uveite vs. 0,6% senza storia di uveite). Fingolimod non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla e diabete mellito, una patologia associata ad un aumentato rischio di edema maculare (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici in pazienti sottoposti a trapianto renale in cui sono stati inclusi pazienti con diabete mellito, il trattamento con fingolimod 2,5 mg e 5 mg ha determinato un incremento di due volte dell'incidenza di edema maculare.

Bradiaritmia
L'inizio del trattamento determina una transitoria diminuzione della frequenza cardiaca e può anche essere associato a ritardi nella conduzione atrioventricolare. Negli studi clinici in pazienti con sclerosi multipla, la massima diminuzione nella frequenza cardiaca è stata osservata entro le prime 6 ore dopo l'inizio del trattamento, con diminuzioni della frequenza in media di 12-13 battiti al minuto in corso di trattamento con fingolimod 0,5 mg. Raramente si è osservata una diminuzione della frequenza cardiaca al di sotto dei 40 battiti al minuto nei pazienti adulti e al di sotto di 50 battiti al minuto nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod 0,5 mg. La frequenza cardiaca media è ritornata verso i valori basali entro un mese di trattamento continuativo. La bradicardia è stata generalmente asintomatica, ma alcuni pazienti hanno manifestato sintomi da lievi a moderati, compresi ipotensione, capogiri, fatica e/o palpitazioni, che si sono risolti entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

In studi clinici nella sclerosi multipla, si è osservato blocco atrio-ventricolare di primo grado (prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) dopo l'inizio del trattamento in pazienti adulti e pediatrici. Negli studi clinici in adulti si è verificato nel 4,7% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg, nel 2,8% dei pazienti trattati con interferone beta-1a intramuscolo e nel 1,6% dei pazienti trattati con placebo. In meno dello 0,2% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg è stato segnalato blocco atrio-ventricolare di secondo grado. Nell'esperienza post-marketing, durante le 6 ore di monitoraggio dopo la prima dose di fingolimod, sono stati segnalati isolati episodi di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea. Le anomalie nella conduzione, osservate sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing, sono state solitamente transitorie, asintomatiche e si sono risolte entro le prime 24 ore dall'inizio del trattamento. Sebbene per la maggior parte dei pazienti non sia stato necessario alcun intervento medico, ad un paziente in trattamento con fingolimod 0,5 mg è stata somministrata isoprenalina in seguito ad un episodio asintomatico di blocco atrio-ventricolare di secondo grado di tipo Mobitz 1.

Nell'esperienza post-marketing, nelle 24 ore successive alla somministrazione della prima dose si sono verificati eventi isolati ad insorgenza tardiva, inclusa asistolia transitoria e morte inspiegabile. La valutazione di questi casi è complicata a causa della presenza di medicinali concomitanti e/o di patologie preesistenti. Non è certa la correlazione di questi eventi con fingolimod.

Pressione arteriosa
Negli studi clinici condotti in pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con fingolimod 0,5 mg è stato associato ad un aumento medio della pressione sistolica di circa 3 mmHg e della pressione diastolica di circa 1 mmHg: questi aumenti si sono manifestati circa un mese dopo l'inizio del trattamento e si sono mantenuti con la prosecuzione del trattamento. È stata segnalata ipertensione nel 6,5% dei pazienti trattati con fingolimod 0,5 mg e nel 3,3% dei pazienti trattati con placebo. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati, entro il primo mese e nel primo giorno di trattamento, casi di ipertensione che possono richiedere il trattamento con farmaci antiipertensivi o l'interruzione di fingolimod (vedere anche paragrafo 4.4 Effetti sulla pressione arteriosa).

Funzionalità epatica
In pazienti adulti e pediatrici con sclerosi multipla trattati con fingolimod sono stati segnalati aumenti dei livelli degli enzimi epatici. Negli studi clinici, si è osservato un innalzamento asintomatico dei livelli ematici di ALT ≥ 3 volte e ≥ 5 volte il limite superiore del range di normalità (ULN) rispettivamente nell'8,0% e nel 1,8% dei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg. In alcuni pazienti sottoposti nuovamente al trattamento dopo sospensione, si è riverificato innalzamento delle transaminasi epatiche, a conferma di una relazione esistente tra questo aumento e il medicinale. Negli studi clinici aumenti delle transaminasi epatiche si sono verificati in qualsiasi momento durante il trattamento, anche se la maggior parte si è verificata nei primi 12 mesi. I livelli di ALT sono ritornati nella norma circa 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. In un piccolo numero di pazienti (N=10 alla dose 1,25 mg, N=2 alla dose 0,5 mg), in cui si sono verificati innalzamenti di ALT ≥ 5 volte il limite superiore del range di normalità e che hanno continuato la terapia con fingolimod, i valori di ALT sono tornati alla normalità entro circa 5 mesi (vedere anche paragrafo 4.4 Funzionalità epatica).

Patologie del sistema nervoso
Negli studi clinici, in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg e 5,0 mg), si sono verificati rari eventi che hanno interessato il sistema nervoso e che comprendono ictus ischemico ed emorragico e disturbi neurologici atipici, come ad esempio eventi simili alla encefalomielite acuta disseminata (EAD).

Casi di crisi convulsive, compreso stato epilettico, sono stati riportati con l'uso di fingolimod negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing.

Patologie vascolari
Rari casi di arteriopatia obliterante periferica si sono verificati in pazienti trattati con fingolimod alle dosi più elevate (1,25 mg).

Sistema respiratorio
Durante il trattamento con fingolimod sono state osservate lievi diminuzioni dose-dipendenti dei valori del volume espiratorio forzato (FEV_1) e della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), diminuzioni che si sono verificate nel primo mese e sono rimaste stabili nel corso del trattamento. Al mese 24 la riduzione in percentuale dei valori basali del FEV_1 è stata del 2,7% per fingolimod 0,5 mg e del 1,2% per il placebo, una differenza che si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Per la DLCO le riduzioni al mese 24 sono state del 3,3% per fingolimod 0,5 mg e del 2,7% per il placebo (vedere anche paragrafo 4.4, Effetti sul sistema respiratorio).

Linfomi
Sia negli studi clinici sia nell'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di linfoma di diverse tipologie, compreso un caso fatale di linfoma a cellule B con positività per il virus di Epstein-Barr (EBV). L'incidenza di casi di linfoma non-Hodgkin (a cellule B e a cellule T) è risultata superiore negli studi clinici rispetto a quella attesa nella popolazione generale. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati anche alcuni casi di linfoma a cellule T, inclusi casi di linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide) (vedere anche paragrafo 4.4, Tumori maligni).

Sindrome emofagocitica (HPS)
Sono stati riportati casi molto rari di HPS con esito fatale in pazienti trattati con fingolimod nel contesto di un'infezione. L'HPS è una condizione rara che è stata descritta in associazione ad infezioni, immunosoppressione e una varietà di malattie autoimmuni.

Popolazione pediatrica

Nello studio controllato pediatrico D2311 (vedere paragrafo 5.1), il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e meno di 18 anni) in trattamento con 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod al giorno è stato nel complesso simile a quello osservato nei pazienti adulti. Nello studio sono stati osservati, tuttavia, più disturbi neurologici e psichiatrici. È necessaria cautela in questo sottogruppo per le conoscenze molto limitate disponibili dallo studio clinico.

Nello studio pediatrico, casi di crisi convulsive sono stati riportati nel 5,6% dei pazienti trattati con fingolimod e nello 0,9% dei pazienti trattati con interferone beta-1a.

È noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da sclerosi multipla. Depressione e ansia sono state riportate anche nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod.

Lievi isolati aumenti di bilirubina sono stati osservati nei pazienti pediatrici in trattamento con fingolimod.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole sino a 80 volte la dose raccomandata (0,5 mg) sono state ben tollerate nei volontari sani adulti. Alla dose di 40 mg, 5 dei 6 soggetti hanno segnalato debole oppressione toracica o malessere clinicamente riferibili a reattività delle vie aeree.

Fingolimod può indurre bradicardia all'inizio del trattamento. La diminuzione della frequenza cardiaca si verifica solitamente entro un'ora dalla prima dose ed è massima entro le prime 6 ore. L'effetto cronotropo negativo di fingolimod persiste oltre le 6 ore e si attenua progressivamente nei giorni successivi di trattamento (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori dettagli). Ci sono state segnalazioni di rallentamento della conduzione atrio-ventricolare, con isolate segnalazioni di blocco atrio-ventricolare completo, transitorio e a risoluzione spontanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Se il sovradosaggio coincide con la prima esposizione a Fingolimod Mylan, è importante sottoporre il paziente a monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale) con misurazione ad ogni ora della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, almeno durante le prime 6 ore (vedere paragrafo 4.4).

È inoltre richiesto un monitoraggio aggiuntivo (almeno sino al mattino successivo e comunque sino a risoluzione dei sintomi) se, dopo 6 ore dalla somministrazione della prima dose, la frequenza cardiaca risulta < 45 battiti al minuto negli adulti, < 55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o < 60 bpm nei pazienti pediatrici tra 10 anni di età e sotto i 12 anni, o se l'elettrocardiogramma evidenzia un blocco atrio-ventricolare di secondo grado o di grado superiore, o se l'intervallo QTc risulta ≥ 500 msec. Anche la comparsa in qualsiasi momento di un blocco atrio-ventricolare di terzo grado deve condurre al prolungamento del monitoraggio (compreso il monitoraggio almeno sino al mattino successivo).

Fingolimod non viene eliminato né con la dialisi né con la plasmaferesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, immunosoppressori ad azione selettiva,
codice ATC: L04AA27

Meccanismo d'azione

Fingolimod è un modulatore del recettore per la sfingosina-1-fosfato (S1P). Per opera della sfingosina-chinasi si trasforma nel metabolita attivo fingolimod fosfato che si lega, a basse concentrazioni nanomolari, al recettore S1P1 localizzato sulla superficie dei linfociti e attraversa facilmente la barriera emato-encefalica per legarsi, nel sistema nervoso centrale, al recettore S1P1 collocato sulle cellule del sistema nervoso centrale (SNC). Fingolimod fosfato, agendo come antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti, inibisce la capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi, determinando ridistribuzione anziché distruzione dei linfociti. Studi sull'animale hanno dimostrato che questa ridistribuzione riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, comprese le cellule pro-infiammatorie Th17, nel SNC, dove sarebbero coinvolti nell'infiammazione a carico dei nervi e nel danno tissutale. Gli studi negli animali e gli esperimenti *in vitro* indicano che fingolimod può agire anche mediante l'interazione con i recettori S1P espressi sulle cellule del sistema nervoso centrale.

Effetti farmacodinamici

Entro 4-6 ore dalla prima somministrazione di fingolimod 0,5 mg, il numero dei linfociti nel sangue

periferico si riduce a valori pari al 75% circa rispetto al valore basale. Proseguendo con le somministrazioni giornaliere, il numero dei linfociti continua a diminuire per due settimane, raggiungendo un valore minimo di circa 500 cellule/microlitro, oppure il 30% circa del valore basale. Il 18% dei pazienti ha raggiunto almeno una volta un valore minimo al di sotto delle 200 cellule/microlitro. Con il trattamento continuativo giornaliero il numero dei linfociti si mantiene basso. La maggior parte dei linfociti T e B migra regolarmente attraverso gli organi linfoidi: fingolimod agisce principalmente su queste cellule. Circa il 15-20% dei linfociti T ha un fenotipo TEM (effettore della memoria): queste cellule sono importanti per la sorveglianza immunitaria periferica. Poiché questo tipo di linfociti generalmente non migra negli organi linfoidi, fingolimod non agisce su queste cellule. L'aumento del numero dei linfociti periferici è evidente nei giorni successivi all'interruzione del trattamento; le conte linfocitarie ritornano ai valori normali generalmente entro uno o due mesi. La somministrazione cronica di fingolimod determina una lieve diminuzione del numero dei neutrofili pari all'80% circa del valore basale. Fingolimod non agisce sui monociti.

Fingolimod causa all'inizio del trattamento una transitoria riduzione della frequenza cardiaca e diminuzione della conduzione atrio-ventricolare (vedere paragrafi 4.4. e 4.8). La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva entro 6 ore dalla somministrazione, con il raggiungimento nel primo giorno del 70% dell'effetto cronotropo negativo. Con le somministrazioni successive la frequenza cardiaca ritorna ai valori basali entro un mese. La riduzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di atropina o isoprenalina. È stato anche dimostrato che salmeterolo assunto per via inalatoria ha un modesto effetto cronotropo positivo. Quando si inizia il trattamento con fingolimod si assiste ad un aumento delle contrazioni atriali premature, ma non si osserva una frequenza maggiore di fibrillazione atriale/flutter o di aritmie ventricolari o di ectopia. Il trattamento con fingolimod non determina diminuzione della gittata cardiaca, e non influisce sulle risposte simpaticomimetiche del cuore, inclusa la variazione diurna della frequenza cardiaca e la risposta allo sforzo.

S1P4 potrebbe contribuire parzialmente all'effetto ma non essere il principale recettore responsabile per la deplezione linfoide. Il meccanismo d'azione della bradicardia e della vasocostrizione è stato studiato anche *in vitro* su porcellini d'India e sull'aorta e sull'arteria coronarica isolate di coniglio. Si è concluso che la bradicardia poteva essere mediata principalmente dall'attivazione di canali del potassio rettificanti verso l'interno o da canali K^+ rettificanti verso l'interno attivati dalla proteina G (IKACh/GIRK) e sembra che la vasocostrizione sia mediata da un meccanismo dipendente dalla Rho kinasi e calcio.

Il trattamento con fingolimod, a dosi singole o ripetute di 0,5 mg e 1,25 mg per due settimane, non determina un aumento percepibile della resistenza delle vie aeree misurata come FEV_1 e come Flusso Espiratorio Forzato (FEF) 25-75. Tuttavia, con dosi singole di fingolimod ≥ 5 mg (10 volte la dose raccomandata), si verifica un aumento dose-dipendente delle resistenze delle vie aeree. Il trattamento a dosi ripetute di 0,5 mg, 1,25 mg o 5 mg non determina compromissione dell'ossigenazione o desaturazione di ossigeno sotto sforzo o un aumento della risposta delle vie aeree alla metacolina. I soggetti in trattamento con fingolimod rispondono con una broncodilatazione normale ai beta-agonisti per inalazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di fingolimod è stata dimostrata in due studi che hanno valutato la somministrazione di dosi di 0,5 mg e 1,25 mg una volta al giorno in pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). In entrambi gli studi sono stati arruolati pazienti adulti che avevano avuto ≥ 2 recidive nei 2 anni precedenti o ≥ 1 recidiva nell'anno precedente. Il punteggio nella Expanded Disability Status Scale (EDSS) era di 0-5,5. Un terzo studio condotto nella stessa popolazione di pazienti adulti è stato completato dopo la registrazione di fingolimod.

Nello studio D2301 (FREEDOMS) di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato e controllato in doppio cieco contro placebo, sono stati inclusi 1272 pazienti (n=425 trattati con fingolimod 0,5 mg, 429 con fingolimod 1,25 mg, 418 con placebo). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 37 anni, durata della malattia 6,7 anni, punteggio EDSS pari a 2,0. I risultati sono presentati nella Tabella 1. Non ci sono state differenze significative tra le dosi 0,5 mg e 1,25 mg relativamente a tutti gli endpoint.

Tabella 1 Studio D2301 (FREEDOMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,18**	0,4
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	70%**	46%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard Ratio (IC al 95%)	17% 0,70 (0,52-0,96)*	24%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Numero mediano (medio) di lesioni captanti gadolinio a 24 mesi	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a 3 mesi ** p < 0,001, *p < 0,05 rispetto a placebo Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi intent-to-treat. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase *core* dello studio FREEDOMS di 24 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2301E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 920 pazienti (n=331 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 289 alla dose di 1,25 mg, 155 sono passati da placebo a 0,5 mg e 145 da placebo a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 36), 856 pazienti (93%) erano ancora arruolati. Tra il 24° e il 36° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase *core* dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,17 (0,21 nella fase core dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da placebo a fingolimod 0,5 mg era 0,22 (0,42 nella fase *core* dello studio).

Si sono ottenuti risultati simili in uno studio di fase III, della durata di 2 anni, randomizzato e controllato in doppio cieco verso placebo (D2309; FREEDOMS 2) condotto in 1.083 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (n=358 trattati con fingolimod 0,5 mg, 370 con fingolimod 1,25 mg, 355 con placebo). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 41 anni, durata della malattia 8,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,5.

Tabella 2 Studio D2309 (FREEDOMS 2): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	**Placebo**
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,21**	0,4
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	71,5%**	52,7%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard Ratio (IC al 95%)	25% 0,83 (0,61-1,12)	29%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in T2 in 24 mesi	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Numero mediano (medio) di lesioni captanti gadolinio a	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 24 mesi	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a ** p < 0,001 rispetto a placebo Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi *intent-to-treat*. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

Nello studio D2302 (TRANSFORMS) di fase III, della durata di 1 anno, randomizzato, controllato in doppio cieco e *double-dummy* verso farmaco attivo (interferone beta-1a) sono stati inclusi 1280 pazienti (n=429 trattati con fingolimod 0,5 mg, 420 con fingolimod 1,25 mg, 431 con iniezione intramuscolo di interferone beta-1a alla dose di 30 µg una volta alla settimana). I valori mediani delle caratteristiche basali erano: età 36 anni, durata della malattia 5,9 anni, punteggio EDSS pari a 2,0. I risultati sono presentati nella Tabella 3. Non vi è stata alcuna differenza significativa tra le dosi di 0,5 mg e 1,25 mg relativamente agli endpoint dello studio.

Tabella 3 Studio D2302 (TRANSFORMS): principali risultati

	Fingolimod 0,5 mg	**Interferone beta-1a, 30 µg**
Endpoint clinici		
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,16**	0,33
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 12 mesi	83%**	71%
Proporzione di pazienti con progressione della disabilità confermata a 3 mesi† Hazard Ratio (IC al 95%)	6% 0,71 (0,42-1,21)	8%
Endpoint misurati mediante RM		
Numero mediano (medio) di lesioni in T2, nuove o ingranditesi in 12 mesi	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Numero mediano (medio) di lesioni captanti gadolinio a 12 mesi	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediana (media) della variazione percentuale del volume cerebrale in 12 mesi	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Progressione della disabilità definita come incremento di 1 punto della EDSS confermato a ** p < 0,01, * p < 0,001 rispetto a interferone beta-1a Tutti gli endpoint clinici sono stati valutati mediante analisi *intent-to-treat*. Le analisi relative ai dati di risonanza magnetica hanno utilizzato i dataset valutabili.		

I pazienti che avevano completato la fase *core* dello studio TRANSFORMS di 12 mesi sono potuti entrare nella fase di estensione in cieco per la dose (D2302E1) e ricevere fingolimod. In totale sono entrati 1.030 pazienti, tuttavia 3 di questi non hanno ricevuto il trattamento (n=356 hanno continuato alla dose di 0,5 mg, 330 alla dose di 1,25 mg, 167 sono passati da interferone beta-1a a 0,5 mg e 174 da interferone beta-1a a 1,25 mg). Dopo 12 mesi (mese 24), 882 pazienti (86%) erano ancora arruolati. Tra il 12° e il 24° mese, il tasso annualizzato di ricaduta (ARR) per i pazienti in trattamento con fingolimod 0,5 mg nella fase *core* dello studio e che avevano continuato alla stessa dose (0,5 mg) era 0,20 (0,19 nella fase *core* dello studio). Il tasso annualizzato di ricaduta per i pazienti che erano passati da interferone beta-1a a fingolimod 0,5 mg era 0,33 (0,48 nella fase *core* dello studio).

I risultati raggruppati degli studi D2301 e D2302 hanno evidenziato una riduzione coerente e statisticamente significativa rispetto al controllo del tasso annualizzato di ricaduta nei sottogruppi definiti da sesso, età, precedente terapia per la sclerosi multipla, attività della malattia o disabilità al basale.

Ulteriori analisi dei risultati degli studi clinici dimostrano effetti significativi del trattamento in sottogruppi di pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg una volta al giorno (dose selezionata sulla base del peso corporeo e dei valori di esposizione) sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente.

Lo studio D2311 (PARADIGMS) è stato uno studio in doppio cieco, controllato verso comparatore attivo, con una durata flessibile fino a 24 mesi, con 215 pazienti di età compresa tra 10 e < 18 anni (n=107 nel braccio di trattamento con fingolimod, n=108 nel braccio di trattamento con 30 µg di interferone beta-1a per via intramuscolare una volta alla settimana).

I valori mediani relativi alle caratteristiche basali erano: 16 anni di età, durata mediana della malattia di 1,5 anni e punteggio EDSS di 1,5. La maggioranza dei pazienti presentava uno stadio di Tanner di 2 o maggiore (94,4%) e aveva un peso corporeo > 40 kg (95,3%). Nel complesso, 180 (84%) pazienti avevano completato la fase *core* dello studio (n=99 [92,5%] nel braccio fingolimod, 81 [75%] nel braccio interferone beta-1a). I risultati sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4 Studio D2311 (PARADIGMS): principali risultati

	Fingolimod 0,25 mg o 0,5 mg	**Interferone beta-1a 30 µg**
Endpoint clinici	N=107	N=107#
Tasso annualizzato di ricaduta (endpoint primario)	0,122**	0,675
Percentuale di pazienti liberi da ricadute a 24 mesi	85,7**	38,8
Endpoint misurati mediante RM		
Tasso annualizzato del numero di lesioni in T2, nuove o di nuovo allargamento	n=106	n=102
Media aggiustata	4,393**	9,269
Numero di lesioni T1 captanti gadolinio per scansione fino al mese 24	n=105	n=95
Media aggiustata	0,436**	1,282
Tasso annualizzato di atrofia cerebrale dal basale fino al mese 24	n=96	n=89
Media dei minimi quadrati	-0,48*	-0,80

Un paziente randomizzato al trattamento con interferone beta-1a per iniezione intramuscolare non è stato in grado di deglutire il medicinale fornito in doppio cieco e ha interrotto lo studio. Il paziente è stato escluso dall'analisi completa e dai dataset di sicurezza.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, rispetto a interferone beta-1a.
Gli endpoint clinici sono stati valutati con l'analisi del set completo dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici sono stati ottenuti nei volontari sani adulti, nei pazienti adulti sottoposti a trapianto renale e nei pazienti adulti con sclerosi multipla.

Il metabolita farmacologicamente attivo responsabile dell'efficacia è fingolimod fosfato.

Assorbimento

L'assorbimento di fingolimod avviene lentamente (t_{max} di 12-16 ore) ed è esteso (≥ 85%). La biodisponibilità assoluta apparente a seguito di somministrazione orale è del 93% (intervallo di confidenza al 95%: 79-111%). Le concentrazioni ematiche allo *steady-state* sono raggiunte nell'arco di 1-2 mesi dopo la somministrazione di dosi singole giornaliere di fingolimod e i livelli allo *steady-state* sono circa 10 volte superiori a quelli riscontrati con la dose iniziale.

L'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco (C_{max}) o l'esposizione sistemica (AUC) di fingolimod. La C_{max} di fingolimod fosfato è risultata lievemente diminuita del 34% mentre l'AUC è rimasta inalterata. Pertanto Fingolimod Mylan può essere assunto indifferentemente a stomaco pieno o vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Fingolimod si distribuisce rapidamente nei globuli rossi, ed è presente nell'86% delle cellule ematiche. Fingolimod fosfato ha una distribuzione nei globuli rossi inferiore del 17%. Il legame con le proteine plasmatiche di fingolimod e fingolimod fosfato è elevato (> 99%).

Fingolimod si distribuisce estesamente nei tessuti con un volume di distribuzione di circa 1.200 ±260 litri. Uno studio condotto in quattro volontari sani che avevano ricevuto una dose singola endovena di un analogo di fingolimod marcato con iodio e radio, ha dimostrato che esso penetra nel cervello. In uno studio condotto in 13 pazienti maschi con sclerosi multipla che avevano assunto fingolimod 0,5 mg/die, la quantità media di fingolimod (e fingolimod fosfato) nell'eiaculato seminale allo *steady-state* è risultata approssimativamente 10.000 volte inferiore della dose orale somministrata (0,5 mg).

Biotrasformazione

Nell'uomo fingolimod è metabolizzato mediante fosforilazione stereoselettiva reversibile con formazione dell'enantiomero (S) farmacologicamente attivo di fingolimod fosfato. Fingolimod è eliminato mediante biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal CYP4F2 e forse da altri isoenzimi, e successiva degradazione a metaboliti inattivi, simile a quella degli acidi grassi. È stata anche osservata la formazione di analoghi ceramidici non polari farmacologicamente inattivi di fingolimod. Il principale enzima coinvolto nel metabolismo di fingolimod è parzialmente identificato e può essere il CYP4F2 o il CYP3A4.

In seguito a singola somministrazione orale di fingolimod [^{14}C] i principali componenti correlati a fingolimod, rilevati nel sangue dal loro contributo all'AUC fino a 34 giorni dopo la somministrazione sul totale di componenti radiomarcati, sono fingolimod stesso (23%), fingolimod fosfato (10%) e alcuni metaboliti inattivi (M3 metabolita acido carbossilico (8%), M29 ceramide metabolita (9%) e M30 ceramide metabolita (7%)).

Eliminazione

La clearance ematica di fingolimod è 6,3 ± 2,3 L/ore e l'emivita terminale media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 6-9 giorni. I livelli ematici di fingolimod e di fingolimod fosfato diminuiscono in parallelo nella fase terminale, determinando così emivite simili per entrambe le molecole.

Dopo somministrazione orale circa l'81% della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi. Fingolimod e fingolimod fosfato non sono escreti inalterati nelle urine ma sono presenti come maggiori componenti nelle feci, con quantità che rappresentano ciascuna meno del 2,5% della dose. Dopo 34 giorni il recupero della dose somministrata è pari all'89%.

Linearità

Le concentrazioni di fingolimod e fingolimod fosfato aumentano in modo apparentemente proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute di singole dosi giornaliere di 0,5 mg o 1,25 mg.

Caratteristiche in popolazioni specifiche

Genere, etnia e compromissione renale
La farmacocinetica di fingolimod e di fingolimod fosfato non presenta differenze tra maschi e

femmine, in pazienti di diversa origine etnica o in pazienti affetti da compromissione renale di grado da lieve a severa.

Compromissione epatica
In soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classi Child-Pugh A, B e C) non è stata osservata alcuna modifica nella C_{max} di fingolimod, mentre l'AUC di fingolimod è aumentata rispettivamente del 12%, del 44% e del 103%. In pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) la C_{max} di fingolimod fosfato è diminuita del 22% e l'AUC non è risultata sostanzialmente modificata. La farmacocinetica di fingolimod fosfato non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'emivita di eliminazione apparente di fingolimod è rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve, mentre è risultata aumentata di circa il 50% nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Fingolimod non deve essere utilizzato in pazienti con severa compromissione epatica (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3). La terapia deve essere iniziata con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione anziana
L'esperienza clinica e i dati di farmacocinetica nei pazienti di età superiore a 65 anni sono limitati. Fingolimod Mylan deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici (di età da 10 anni e oltre), la concentrazione di fingolimod fosfato aumenta in modo apparentemente proporzionale alla dose tra 0,25 mg e 0,5 mg.

La concentrazione di fingolimod fosfato allo *steady state* è circa del 25% inferiore nei pazienti pediatrici (10 anni di età e oltre) dopo somministrazione giornaliera di 0,25 mg o 0,5 mg di fingolimod rispetto alla concentrazione nei pazienti adulti trattati con fingolimod 0,5 mg una volta al giorno.

Non sono disponibili dati per pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di fingolimod è stato valutato in topi, ratti, cani e scimmie. I principali organi bersaglio sono stati il sistema linfoide (linfopenia e atrofia linfoide), i polmoni (aumento di peso, ipertrofia della muscolatura liscia a livello della giunzione bronchiolo-alveolare) e in varie specie il cuore (effetto cronotropo negativo, aumento della pressione sanguigna, cambiamenti perivascolari e degenerazione del miocardio); in uno studio a 2 anni fingolimod è risultato attivo sui vasi sanguigni (vasculopatia) solo nel ratto a dosi di 0,15 mg/kg e superiori, equivalenti a circa 4 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata in uno studio della durata di 2 anni effettuato sui ratti con dosi orali di fingolimod fino alla dose massima tollerata di 2,5 mg/kg, che rappresenta un margine di circa 50 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) alla dose di 0,5 mg. Tuttavia, in uno studio a 2 anni nei topi è stata osservata una maggiore incidenza di linfoma maligno a dosi di 0,25 mg/kg e superiori, equivalente a circa 6 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Negli studi animali fingolimod non è risultato essere mutageno o clastogeno.

Non ha avuto alcun effetto sul numero/motilità degli spermatozoi o sulla fertilità di ratti maschi e femmine fino alla dose massima testata (10 mg/kg), che rappresenta un margine di circa 150 volte l'esposizione umana sistemica (AUC) ad una dose giornaliera di 0,5 mg.

Fingolimod si è dimostrato teratogeno nel ratto, quando somministrato a dosi di 0,1 mg/kg o superiori.

Nel ratto, l'esposizione al farmaco a questa dose è stata simile a quella nei pazienti alla dose terapeutica (0,5 mg). Le malformazioni viscerali fetali più comuni includono tronco arterioso persistente e difetto del setto ventricolare. Il potenziale teratogeno nel coniglio non può essere completamente valutato, tuttavia si sono osservati aumento della mortalità embrio-fetale a dosi di 1,5 mg/kg e superiori e diminuzione dei feti vitali così come ritardo nella crescita fetale a dosi di 5 mg/kg. Nel coniglio l'esposizione al farmaco a queste dosi è stata simile a quella nei pazienti.

Nei ratti la sopravvivenza della generazione F1 dei cuccioli è risultata diminuita nel primo periodo dopo il parto a dosi che non avevano causato tossicità nella madre. Tuttavia, la generazione F1 non ha risentito del trattamento con fingolimod per quanto riguarda il peso corporeo, lo sviluppo, il comportamento e la fertilità. È stato escreto nel latte di animali trattati durante l'allattamento a concentrazioni da 2 a 3 volte maggiori di quelle trovate nel plasma materno. Fingolimod e i suoi metaboliti hanno attraversato la barriera placentare in coniglie gravide.

Studi su animali giovani

I risultati di due studi di tossicità in ratti giovani hanno mostrato lievi effetti sulla risposta neuro-comportamentale, una maturazione sessuale ritardata e una risposta immunitaria diminuita a stimolazioni ripetute con l'antigene keyhole limpet haemocyanin (KLH), effetti che non sono stati considerati avversi. Nel complesso, gli effetti di fingolimod correlati al trattamento in animali giovani sono stati paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti a simili livelli di dose, ad eccezione di modifiche della densità minerale ossea e compromissione neuro-comportamentale (ridotto riflesso di trasalimento uditivo dopo stimolo sonoro) osservate a dosi di 1,5 mg/kg e superiori in animali giovani e l'assenza di ipertrofia della muscolatura liscia nei polmoni dei ratti giovani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Calcio idrogeno fosfato diidrato
Glicina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro

Lacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Ferro ossido nero (E172)
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE-alluminio

Numero di unità posologiche:
28, 30, 84 o 98 capsule rigide
Confezioni multiple contenenti 84 capsule rigide (3 confezioni da 28)
Confezioni calendario contenenti 28 o 84 capsule rigide
Confezioni contenenti 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria

Blister in PVC/PE/PVdC-alluminio

Numero di unità posologiche:
28, 30, 84 o 98 capsule rigide
Confezioni multiple contenenti 84 capsule rigide (3 confezioni da 28)
Confezioni calendario contenenti 28 o 84 capsule rigide
Confezioni contenenti 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria

Flacone rotondo in HDPE di colore bianco con tappo in PP a prova di bambino, di colore bianco opaco, dotato di guarnizione con rivestimento in alluminio a sigillatura per induzione

Numero di unità posologiche: 90 o 100 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLINO
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1573/001
EU/1/21/1573/002
EU/1/21/1573/003
EU/1/21/1573/004
EU/1/21/1573/005
EU/1/21/1573/006
EU/1/21/1573/007
EU/1/21/1573/008

EU/1/21/1573/009
EU/1/21/1573/010
EU/1/21/1573/011
EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013
EU/1/21/1573/014
EU/1/21/1573/015
EU/1/21/1573/016
EU/1/21/1573/017
EU/1/21/1573/018
EU/1/21/1573/019
EU/1/21/1573/020
EU/1/21/1573/021
EU/1/21/1573/022
EU/1/21/1573/023
EU/1/21/1573/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu/en

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komarom
H-2900
Ungheria

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Fingolimod Mylan il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato Membro deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascun Stato Membro dove Fingolimod Mylan è commercializzato, tutti i medici che intendono prescriverlo siano forniti dei seguenti materiali educativi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
2. Checklist per il medico per i pazienti adulti e pediatrici da considerare prima della prescrizione di Fingolimod Mylan.
3. Guida per il paziente / per il genitore / per le persone che assistono il paziente da fornire a tutti i pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono il paziente.
4. Promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza, da fornire a tutte le pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono la paziente, se applicabile.

Check list per il medico

La checklist per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Requisiti per il monitoraggio all'inizio del trattamento:

  <u>Prima della prima dose</u>
  - Eseguire un elettrocardiogramma basale prima della prima dose di Fingolimod Mylan;
  - Misurare la pressione arteriosa prima della prima dose di Fingolimod Mylan;
  - Eseguire un esame della funzionalità epatica incluse transaminasi e bilirubina, (entro 6 mesi) prima di iniziare il trattamento;
  - Predisporre una visita oftalmologica prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.
  - Un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento.

  <u>Fino a 6 ore dopo la prima dose</u>
  - Monitorare il paziente per 6 ore dopo la somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, compresi il controllo ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale);
  - Eseguire un elettrocardiogramma alla fine del periodo di 6 ore di monitoraggio.

  <u>Dalla 6ª all'8ª ora dopo la prima dose</u>
  - Se, al termine delle 6 ore, la frequenza cardiaca raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenti nuovamente

- Raccomandazioni per la ripresa della terapia con Fingolimod Mylan dopo interruzione del trattamento:
  Si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo la prima dose quando il trattamento viene interrotto per:
  - Uno o più giorni durante le prime 2 settimane di trattamento;
  - Più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento;
  - Più di 2 settimane dopo almeno un mese di trattamento.

- Raccomandazioni per il monitoraggio sino al mattino successivo dopo la prima dose (o nel caso in cui si riprende il trattamento dopo interruzione ed è richiesto il monitoraggio come dopo la prima dose):

- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di Fingolimod Mylan ripetere quanto previsto per il monitoraggio dopo la prima dose;
- Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti:
  - con blocco atrio-ventricolare di terzo grado che si verifica in qualsiasi momento;
  - che al termine delle 6 ore presentano:
    a. frequenza cardiaca < 45 bpm, < 55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o < 60 bpm nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 anni e meno di 12 anni di età;
    b. blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore;
    c. intervallo QTc ≥ 500 msec.

- Fingolimod Mylan è controindicato nei pazienti con:
  - Sindrome da immunodeficienza diagnosticata;
  - Pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli correntemente trattati con terapie immunosoppressive o quelli immunocompromessi da terapie precedenti);
  - Infezioni attive gravi, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi);
  - Tumori maligni in fase attiva diagnosticati;
  - Severa compromissione epatica (Child-Pugh classe C);
  - Nei precedenti 6 mesi, infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero), o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazione New York Heart Association (NYHA);
  - Gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III;
  - Blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o blocco AV di terzo grado o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;
  - Pazienti con un intervallo QTc basale ≥ 500 msec;
  - Donne in gravidanza e donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
  - Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Fingolimod Mylan non è raccomandato nei pazienti con:
  - blocco seno-atriale;
  - prolungamento del tratto QTc > 470 msec (donne adulte), QTc > 460 msec (bambine) o > 450 msec (uomini adulti e bambini);
  - storia di arresto cardiaco;
  - severa apnea notturna;
  - storia di bradicardia sintomatica;
  - storia di sincope ricorrente;
  - ipertensione non controllata.

  Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio adeguato. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

- Fingolimod Mylan non è raccomandato in pazienti già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca. Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non riducano la frequenza cardiaca o, qualora non fosse possibile, per valutare un adeguato monitoraggio. Si

raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

- Fingolimod Mylan riduce la conta dei linfociti ematici periferici. Si deve controllare in tutti i pazienti la conta dei linfociti periferici prima di iniziare (entro 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia) il trattamento e monitorarla durante il trattamento. Si deve interrompere il trattamento se la conta dei linfociti è confermata essere < $0{,}2 \times 10^9$/L. Si deve somministrare la dose approvata di 0,5 mg una volta al giorno (o di 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo di ≤ 40 kg) alla ripresa del trattamento con Fingolimod Mylan. Non sono stati approvati altri schemi posologici.

- Fingolimod Mylan ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti ad un rischio di infezione, comprese le infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e ad aumenti del rischio di sviluppare linfomi (incluso micosi fungoide) e altri tumori maligni, in particolare quelli della pelle. La sorveglianza deve includere vigilanza per i tumori della cute e la micosi fungoide. I medici devono attentamente controllare i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una terapia immunosoppressiva precedente. Se si sospetta questo rischio, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.

  - Si deve posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con severe infezioni in corso fino alla guarigione. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi infezioni. Terapie anti-neoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario. Per lo stesso motivo, la decisione di somministrare in concomitanza trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

  - Si raccomanda vigilanza per il carcinoma basocellulare e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merkel mediante l'esame della cute prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. I pazienti devono rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette. Ai pazienti deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

- Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano il trattamento con fingolimod.

  - Controllare il titolo anticorpale contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o di documentazione che attesti che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella. Se negativo, si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella e l'inizio del trattamento deve essere posticipato di un mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

- Si devono istruire i pazienti a segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con Fingolimod Mylan e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.

  - Si deve sottoporre il paziente con sintomi e segni compatibili con encefalite, meningite criptococcica o meningoencefalite ad una tempestiva valutazione diagnostica; se diagnosticate, deve essere iniziato un trattamento appropriato.
  - Casi gravi, a rischio di vita e talvolta fatali di encefalite, meningite e meningoencefalite causati da virus herpes simplex (HSV) e da VZV si sono verificati durante il trattamento con Fingolimod Mylan.
  - Segnalazioni di meningite criptococcica (talvolta fatale) sono state ricevute dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.

- Casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota. I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a riscontri da RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve sospendere il trattamento con Fingolimod Mylan fino a quando la PML non sia stata esclusa.
- Nell'esperienza postmarketing è stata riportata infezione da papilloma virus umano (HPV), inclusi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV. Si raccomanda ai pazienti lo screening per il cancro, incluso il Pap test, e la vaccinazione contro i tumori correlati a HPV, come da standard di cura.

- Si deve considerare una valutazione oftalmologica completa:
  - 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con Fingolimod Mylan per identificare precocemente i disturbi visivi dovuti all'edema maculare causato dal medicinale;
  - durante il trattamento con Fingolimod Mylan nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

- Fingolimod Mylan è teratogenico. È controindicato in donne in età fertile (incluse le adolescenti) che non usano misure contraccettive efficaci e in donne in gravidanza.

  - Un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento e deve essere ripetuto ad intervalli appropriati.
  - Le donne in età fertile, comprese le adolescenti, i loro genitori (o legali rappresentanti) e le persone che assistono la paziente devono essere istruite al riguardo prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari sui gravi rischi di Fingolimod Mylan per il feto e devono ricevere il promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza.
  - Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante la terapia e per due mesi dopo l'interruzione del trattamento.
  - Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza mentre è in trattamento, Fingolimod Mylan deve essere interrotto. Quando si interrompe la terapia con Fingolimod Mylan per una gravidanza o per pianificare una gravidanza, si deve prendere in considerazione il possibile ritorno dell'attività della malattia. Deve essere fornita consulenza medica sul rischio di effetti dannosi per il feto associato con il trattamento con Fingolimod Mylan e devono essere effettuati esami ecografici.
  - Il trattamento con Fingolimod Mylan deve essere interrotto 2 mesi prima di pianificare una gravidanza.

- Sono stati riportati alcuni casi di insufficienza epatica acuta che hanno richiesto il trapianto di fegato e di danno epatico clinicamente significativo. Pertanto, la funzionalità epatica deve essere controllata attentamente.

  - Prima dell'inizio del trattamento, devono essere disponibili analisi recenti (cioè effettuate nei 6 mesi precedenti) dei livelli delle transaminasi e della bilirubina;
  - Durante il trattamento, in assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica devono essere controllati dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento e in seguito periodicamente fino a 2 mesi dopo l'interruzione di Fingolimod Mylan;
  - Durante il trattamento, in assenza di sintomi clinici, se i livelli di transaminasi epatiche sono maggiori di 3 volte ma minori di 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) senza incremento della bilirubina sierica, si deve predisporre un più frequente monitoraggio, comprese le misurazioni di bilirubina sierica e della fosfatasi alcalina (ALP) per determinare se si verificano ulteriori aumenti e per discernere se è presente un'eziologia alternativa della disfunzione epatica. Se i livelli di transaminasi epatiche sono almeno 5 volte l'ULN o almeno 3 volte l'ULN associati a un qualsiasi aumento della bilirubina sierica, il trattamento con Fingolimod Mylan deve essere interrotto. Si deve continuare il monitoraggio epatico. Se i livelli sierici ritornano nella norma (anche nel caso sia stata identificata una causa alternativa della disfunzione epatica), il trattamento

con Fingolimod Mylan può essere ripreso sulla base di una attenta valutazione beneficio-rischio del paziente.

- Si deve somministrare la dose giornaliera approvata di 0,5 mg (o 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo ≤ 40 kg). Non sono stati approvati altri schemi posologici.

- Nell'esperienza post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni pazienti che avevano interrotto il trattamento con Fingolimod Mylan. La possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione.

- Sono stati riportati casi di crisi convulsive, incluso lo stato epilettico. I medici devono prestare attenzione alle crisi convulsive, specialmente in quei pazienti con condizioni sottostanti o con storia pregressa o storia familiare di epilessia.

- I medici devono rivalutare annualmente in ogni paziente, specialmente nei pazienti pediatrici, il beneficio del trattamento con Fingolimod Mylan verso il rischio.

- I medici devono fornire ai pazienti/genitori/persone che assistono il paziente la guida per il paziente/genitori/persone che assistono il paziente e il promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è simile a quello osservato negli adulti e pertanto le avvertenze e precauzioni per gli adulti si applicano anche ai pazienti pediatrici.

In particolare per i pazienti pediatrici, i medici devono anche:

- Valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come da standard di cura;
- Effettuare il monitoraggio cardiovascolare;
- Prendere precauzioni quando si somministra la prima dose / i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 a 0,5 mg, a causa del potenziale di bradiaritmia;
- Monitorare il paziente per segni e sintomi di depressione e ansia;
- Sottolineare al paziente l'aderenza al trattamento e l'uso improprio, in particolare sull'interruzione del trattamento e l'importanza di ripetere il monitoraggio cardiovascolare;
- Sottolineare gli effetti immunosoppressivi di Fingolimod Mylan;
- Considerare un ciclo vaccinale completo prima dell'inizio del trattamento con Fingolimod Mylan;
- Fornire una guida sul monitoraggio delle crisi convulsive.

Guida per il paziente / genitore / persona che assiste il paziente

La guida per il paziente/genitore/ persona che assiste il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Cos'è Fingolimod Mylan e a cosa serve;
- Che cos'è la sclerosi multipla;
- I pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso debbano ancora farvi riferimento durante il trattamento;
- Importanza di segnalare le reazioni avverse;
- I pazienti devono avere un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan;
- La frequenza cardiaca deve essere monitorata per 6 o più ore dopo la somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan, compresi controlli ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Durante le prime 6 ore i pazienti possono essere sottoposti ad un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Un elettrocardiogramma deve essere eseguito al termine delle 6 ore e, in alcuni casi, il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo;

- I pazienti devono rivolgersi al medico in caso di interruzione del trattamento in quanto, a seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), può essere necessario ripetere il monitoraggio come previsto dopo la prima dose di Fingolimod Mylan;
- I pazienti devono segnalare immediatamente i sintomi di una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan;
- Fingolimod Mylan non è raccomandato in pazienti con malattia cardiaca o in pazienti che sono già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca, e questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con Fingolimod Mylan;
- Segni e i sintomi di infezione che devono essere immediatamente segnalati al medico prescrittore durante la terapia con Fingolimod Mylan e nei due mesi successivi alla fine del trattamento, inclusi i seguenti:
  - Mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, febbre, sintomi di tipo influenzale, nausea, eruzione, herpes zoster e/o confusione o convulsioni (crisi) (questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causate da un'infezione fungina o virale);
  - Sintomi come debolezza, disturbi della vista o nuovi sintomi o peggioramento dei sintomi della SM (questi possono essere sintomi di leucoencefalopatia multifocale progressiva [PML]).
- La necessità di sottoporsi allo screening per il cancro, incluso il Pap test, e alla vaccinazione contro il cancro correlato a HPV, come da standard di cura, sarà valutata dal medico prescrittore;
- Qualsiasi sintomo di disturbo visivo deve essere riportato immediatamente al medico prescrittore durante la terapia con Fingolimod Mylan e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;
- Fingolimod Mylan è teratogenico. Le donne in età fertile, incluse le adolescenti, devono:
  - essere regolarmente informate prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari dal medico sui gravi rischi di Fingolimod Mylan per il feto e sulla controindicazione in donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci, facilitate dal promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza;
  - avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan;
  - usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con Fingolimod Mylan e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento;
  - segnalare immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con Fingolimod Mylan e fino a due mesi successivi all'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan.
- Prima di iniziare il trattamento, si deve effettuare un esame della funzionalità epatica; si deve effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con Fingolimod Mylan e in seguito periodicamente, fino a 2 mesi dopo l'interruzione di Fingolimod Mylan. I pazienti devono informare il proprio medico se notano colorito giallo della pelle o della parte bianca degli occhi, urine esageratamente scure, dolore alla parte destra della zona dello stomaco, stanchezza, sensazione insolita di inappetenza o nausea inspiegabile e vomito in quanto questi possono essere segni di danno epatico;
- Sono stati segnalati tumori della pelle in pazienti con sclerosi multipla trattati con Fingolimod Mylan. I pazienti devono informare subito il medico se si nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisce nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo;
- Possono verificarsi crisi convulsive. Informi il medico se ha una storia pregressa o una storia familiare di epilessia;
- L'interruzione della terapia con Fingolimod Mylan può portare al ritorno dell'attività della malattia. Il medico prescrittore deciderà se e come il paziente deve essere controllato dopo la

sospensione del trattamento con Fingolimod Mylan.

In particolare per i pazienti pediatrici:

Si devono considerare le seguenti indicazioni:

- I medici devono valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come parte dello standard di cura:
- Si devono prendere precauzioni al momento della prima somministrazione di Fingolimod Mylan e quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg;
- È noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da sclerosi multipla e sono state riportate anche in pazienti pediatrici trattati con Fingolimod Mylan;
- Guida per il monitoraggio cardiaco;
- I pazienti devono garantire l'aderenza alla terapia ed evitare l'uso improprio, specialmente per quanto riguarda l'interruzione del trattamento e la necessità di ripetere il monitoraggio cardiaco;
- Segni e sintomi di infezione;
- Guida per il monitoraggio delle crisi convulsive.

Promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza

Il promemoria per la paziente specifico sulla gravidanza deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Fingolimod Mylan è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.
- I medici forniranno consulenza prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari in merito al rischio teratogeno di Fingolimod Mylan e alle azioni necessarie per minimizzare tale rischio.
- Le pazienti devono usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di Fingolimod Mylan.
- Deve essere eseguito un test di gravidanza e il medico deve verificare il risultato negativo prima di iniziare il trattamento. Il test deve essere ripetuto a intervalli appropriati.
- Le pazienti saranno informate dal loro medico sulla necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo la sua interruzione.
- I medici forniranno consulenza in caso di gravidanza e valutazione dell'esito di ogni gravidanza.
- Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza o desidera avviarla, il trattamento con Fingolimod Mylan deve essere interrotto.
- I pazienti devono informare immediatamente il loro medico se vi è un peggioramento della sclerosi multipla dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule rigide
30 capsule rigide
84 capsule rigide
98 capsule rigide

Confezione calendario: 28 capsule rigide
Confezione calendario: 84 capsule rigide

Confezione con blister divisibili per dose unitaria: 7 x 1 capsule rigide
Confezione con blister divisibili per dose unitaria: 28 x 1 capsule rigide
Confezione con blister divisibili per dose unitaria: 90 x 1 capsule rigide
Confezione con blister divisibili per dose unitaria: 98 x 1 capsule rigide

Flacone: 90 capsule rigide
Flacone: 100 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Deglutire ciascuna capsula intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLINO, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Confezione multipla: 84 capsule rigide (3 confezioni da 28)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Deglutire ciascuna capsula intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLINO, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule rigide. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Deglutire ciascuna capsula intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLINO, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

[Per confezioni calendario]
DOM→LUN→MAR→MER→GIO→VEN→SAB

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule
fingolimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

90 capsule rigide
100 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.
Deglutire ciascuna capsula intera.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLINO, Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1573/012
EU/1/21/1573/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fingolimod Mylan 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Fingolimod Mylan 0,5 mg capsule rigide
fingolimod

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Fingolimod Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Fingolimod Mylan
3. Come prendere Fingolimod Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fingolimod Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fingolimod Mylan e a cosa serve

Cos'è Fingolimod Mylan
Fingolimod Mylan contiene il principio attivo fingolimod.

A cosa serve Fingolimod Mylan
Fingolimod Mylan è utilizzato negli adulti e nei bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre) per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente, in particolare in:
- Pazienti che non hanno risposto alla terapia con un trattamento per la SM.

oppure
- Pazienti con SM grave ad evoluzione rapida.

Fingolimod Mylan non cura la SM, ma aiuta a ridurre il numero di ricadute e a rallentare la progressione della disabilità fisica causata dalla SM.

Che cos'è la sclerosi multipla
La SM è una malattia cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), che comprende il cervello e il midollo spinale. Nella SM l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata mielina) che riveste i nervi nel SNC e impedisce ai nervi di funzionare come dovrebbero. Questo processo è chiamato demielinizzazione.

La SM recidivante-remittente è caratterizzata da attacchi recidivanti (ricadute) di sintomi neurologici che riflettono uno stato infiammatorio del sistema nervoso centrale. I sintomi variano da paziente a paziente, ma solitamente implicano difficoltà a camminare, intorpidimento, disturbi della vista o dell'equilibrio. I sintomi di una ricaduta possono scomparire completamente quando la ricaduta è finita, ma alcuni disturbi possono persistere.

Come funziona Fingolimod Mylan
Fingolimod Mylan aiuta a proteggere il sistema nervoso dagli attacchi del sistema immunitario, riducendo la capacità di alcuni globuli bianchi (linfociti) di circolare liberamente all'interno del corpo e impedendo loro di raggiungere il cervello e il midollo spinale. Questo limita il danneggiamento dei nervi causato dalla SM. Questo medicinale riduce anche alcune delle reazioni immunologiche del corpo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Fingolimod Mylan

Non prenda Fingolimod Mylan

- **se è allergico** a fingolimod o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una **risposta immunitaria ridotta** (a causa di una sindrome da immunodeficienza, di una malattia o di medicinali che deprimono il sistema immunitario).
- se ha una **grave infezione in corso o una infezione cronica in corso** come ad esempio epatite o tubercolosi.
- se ha un **cancro in fase attiva**.
- se soffre di **gravi problemi di fegato**.
- **se, negli ultimi 6 mesi, ha avuto un attacco cardiaco, angina, ictus o avvisaglia di un ictus o certi tipi di insufficienza cardiaca.**.
- se ha certi tipi di **battito cardiaco irregolare o anomalo** (aritmia), inclusi i pazienti nei quali l'elettrocardiogramma (ECG) mostra un intervallo QT prolungato.
- **se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali per il battito cardiaco irregolare** quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo.
- se è in **gravidanza** o è **una donna in età fertile che non usa misure contraccettive efficaci**.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda o non è sicuro, **ne parli con ilil medico prima di prendere Fingolimod Mylan**.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Fingolimod Mylan:

- **se ha gravi problemi respiratori durante il sonno (grave apnea notturna).**
- **se le hanno detto che ha un elettrocardiogramma anormale.**
- **se avverte sintomi di bassa frequenza cardiaca (es. capogiri, nausea o palpitazioni)**.
- **se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che rallentano il battito cardiaco** (come per esempio beta bloccanti, verapamil, diltiazem o ivabradina, digossina, farmaci anticolinesterasici o pilocarpina).
- **se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di conoscenza o svenimenti (sincope)**.
- **se ha intenzione di vaccinarsi**.
- **se non ha mai avuto la varicella**.
- **se ha o ha avuto disturbi visivi** o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte posteriore dell'occhio (una condizione nota come edema maculare, vedere sotto), se ha o ha avuto un'infiammazione o un'infezione dell'occhio (uveite), **o se soffre di diabete** (che può causare problemi agli occhi).
- **se soffre di problemi al fegato**.
- se soffre di **pressione alta che non può essere controllata dai medicinali**.
- se soffre di **gravi problemi polmonari** o se ha tosse da fumo.

Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda o non è sicuro, **ne parli con il medico prima di prendere Fingolimod Mylan.**

<u>Battito cardiaco lento (bradicardia) e battito cardiaco irregolare</u>

All'inizio del trattamento oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg, alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, Fingolimod Mylan provoca un rallentamento della frequenza cardiaca. Come risultato si possono manifestare capogiri o stanchezza, consapevolezza del proprio battito cardiaco o un abbassamento della pressione arteriosa. **Se questi effetti sono gravi contatti il medico, perché può essere necessario un trattamento immediato.** Questo medicinale può anche causare un battito cardiaco irregolare, soprattutto dopo la prima dose. Il battito cardiaco irregolare di solito torna alla normalità in meno di un giorno. La frequenza cardiaca lenta solitamente torna alla normalità entro un mese. Durante questo periodo, di solito non sono attesi effetti sulla frequenza cardiaca clinicamente significativi.

Il medico le chiederà di trattenersi in ambulatorio o in ospedale almeno nelle 6 ore successive alla

somministrazione della prima dose di Fingolimod Mylan oppure, quando si passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg, alla somministrazione della prima dose di 0,5 mg, durante le quali verranno misurati ad ogni ora il polso e la pressione arteriosa: in tal modo potranno essere adottate opportune misure in caso di effetti indesiderati che insorgono all'inizio del trattamento. Deve avere a disposizione un elettrocardiogramma effettuato prima della somministrazione della prima dose di questo medicinale e al termine delle 6 ore di monitoraggio. Il medico potrà controllare il suo elettrocardiogramma continuamente durante questo periodo. Se dopo le 6 ore la sua frequenza cardiaca è molto bassa o risulta in diminuzione, oppure se il suo elettrocardiogramma evidenzia delle anormalità, può essere necessario che lei debba rimanere in osservazione per un periodo più lungo (almeno per altre 2 ore e possibilmente sino al mattino successivo), finché questi problemi si saranno risolti. Lo stesso potrà accadere se lei riprenderà Fingolimod Mylan dopo un'interruzione del trattamento, a seconda di quanto lunga è stata l'interruzione e da quanto tempo lei stava assumendo il medicinale prima dell'interruzione.

Se ha o è a rischio di avere un battito cardiaco irregolare o anomalo, se il suo elettrocardiogramma è anormale, o se ha disturbi cardiaci o insufficienza cardiaca, Fingolimod Mylan può non essere adatto a lei.

Se ha avuto in passato episodi di perdita improvvisa di conoscenza o di frequenza cardiaca ridotta, Fingolimod Mylan può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo (lo specialista del cuore) che le darà indicazioni su come deve iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.

Se sta assumendo medicinali che possono provocare diminuzione della frequenza cardiaca, Fingolimod Mylan può non essere adatto a lei. Sarà visitato da un cardiologo che valuterà se lei può assumere, come alternativa, medicinali che non diminuiscono la frequenza cardiaca e che le permettano di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan. Se questo cambiamento di terapia non fosse possibile, il cardiologo le darà indicazioni su come deve iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, compreso il monitoraggio sino al mattino successivo.

Se non ha mai avuto la varicella
Se non ha mai avuto la varicella, il medico controllerà la sua immunità contro il virus che la causa (virus varicella zoster). Se non è protetto contro il virus, può essere necessaria una vaccinazione prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan. Se questa situazione si verifica, il medico posticiperà l'inizio del trattamento fino a un mese dopo il completamento dell'intero ciclo di vaccinazione.

Infezioni
Fingolimod Mylan riduce il numero dei globuli bianchi (in particolare dei linfociti). I globuli bianchi combattono le infezioni. Durante l'assunzione di questo medicinale (e fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento), si possono verificare più facilmente delle infezioni. Qualsiasi infezione già in corso può peggiorare. Le infezioni possono essere gravi e rappresentare una minaccia per la vita. Se pensa di avere un'infezione, se ha febbre, se ha sintomi influenzali, ha herpes zoster o ha mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea, eruzione cutanea e/o confusione o convulsioni (crisi) (questi possono essere sintomi di meningite e/o encefalite causati da un'infezione fungina o virale da herpes), contatti immediatamente il medico, perché può essere grave e pericoloso per la vita.

Se ritiene che la SM stia peggiorando (ad esempio se avverte debolezza o disturbi della vista) oppure se nota qualche sintomo nuovo, si rivolga al medico immediatamente poiché questi possono essere sintomi di un raro disturbo cerebrale causato da un'infezione e chiamato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML è una condizione grave che può portare a grave disabilità o a morte. Il medico prenderà in considerazione l'esecuzione di una RM per valutare questa condizione e deciderà se lei dovrà interrompere l'assunzione di fingolimod.

In pazienti trattati con Fingolimod Mylan è stata segnalata infezione da papilloma virus umano (HPV), compreso papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato all'HPV. Il medico valuterà se lei ha bisogno della vaccinazione contro l'HPV prima dell'inizio del trattamento. Se è una donna, il medico le

raccomanderà anche di eseguire lo screening contro l'HPV.

Edema maculare
Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, se ha o ha avuto disturbi visivi o altri segni di gonfiore nella zona di visione centrale (macula) nella parte posteriore dell'occhio, se ha o ha avuto un'infiammazione o un'infezione dell'occhio (uveite) o se soffre di diabete, il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica.

Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica 3-4 mesi dopo l'inizio del trattamento con Fingolimod Mylan.

La macula è una piccola area della retina localizzata nella parte posteriore dell'occhio che consente di vedere forme, colori e dettagli in modo chiaro e netto. Fingolimod Mylan può causare gonfiore della macula, una condizione che è conosciuta come edema maculare. Il gonfiore si presenta di solito nei primi 4 mesi di trattamento.

La possibilità che si verifichi edema maculare è maggiore se soffre di **diabete** o se ha avuto un'infiammazione dell'occhio chiamata uveite. In questi casi il medico vorrà sottoporla a controlli regolari per individuare i primi segni di edema maculare.

Se ha sofferto di edema maculare, ne parli al medico prima di riprendere il trattamento con Fingolimod Mylan.

L'edema maculare può causare alcuni dei sintomi visivi (neurite ottica) che si verificano anche durante gli attacchi di SM. Nella fase iniziale
possono non esserci sintomi. Si assicuri di informare il medico di qualsiasi alterazione della vista.
Il medico le potrà chiedere di sottoporsi a una visita oculistica, specialmente se:
- la zona di visione centrale è sfocata o presenta ombre.
- si sviluppa un punto cieco nella zona di visione centrale.
- ha problemi nel distinguere colori o dettagli fini.

Test di funzionalità epatica
Se ha gravi problemi al fegato, non deve assumere Fingolimod Mylan. Il trattamento può influire sulla sua funzionalità epatica. Probabilmente non noterà alcun sintomo, ma se nota ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, un'anomala colorazione scura delle urine (di colore marrone), dolore al lato destro della zona dello stomaco (addome), stanchezza, sensazione insolita di inappetenza o nausea e vomito inspiegabili, **informi il medico immediatamente**.

Se presenta uno qualsiasi di questi sintomi dopo l'inizio del trattamento con Fingolimod Mylan, **informi il medico immediatamente.**

Prima, durante e dopo il trattamento il medico le chiederà di effettuare degli esami del sangue per controllare la funzionalità epatica. Se i risultati indicheranno la presenza di un problema al fegato, può essere necessaria l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan.

Pressione alta
Poiché Fingolimod Mylan provoca un lieve aumento della pressione, il medico può sottoporla a controlli regolari della pressione arteriosa.

Problemi polmonari
Fingolimod Mylan ha un debole effetto sulla funzionalità polmonare. Nei pazienti con gravi problemi polmonari o con tosse da fumo si possono verificare con più facilità effetti indesiderati.

Conta ematica
L'effetto desiderato del trattamento con Fingolimod Mylan è quello di ridurre la quantità di globuli bianchi nel sangue. Questi generalmente ritornano ai valori di normalità entro 2 mesi dalla fine del trattamento. Se ha bisogno di sottoporsi a esami del sangue, informi il medico che sta assumendo

questo medicinale. In caso contrario, può non essere possibile per il medico valutare correttamente i risultati del test, e per alcuni tipi di esami il medico può avere bisogno di prelevare più sangue del solito.

Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, il medico confermerà se il numero dei suoi globuli bianchi è sufficiente, e può richiederle di ripeterne la conta regolarmente. Nel caso in cui non avesse globuli bianchi a sufficienza, può essere necessaria l'interruzione del trattamento.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)
In pazienti con sclerosi multipla trattati con fingolimod è stata segnalata raramente una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile (PRES). I sintomi possono includere insorgenza improvvisa di forte mal di testa, confusione, crisi convulsive e alterazioni della vista. Informi il medico subito se, durante il trattamento, si verifica uno qualsiasi di questi sintomi perché può essere grave.

Cancro
In pazienti con SM in trattamento con fingolimod sono stati segnalati tumori della pelle. Si rivolga subito al medico se nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisca nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo. Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan è necessario un controllo della pelle per verificare se ci siano noduli cutanei. Il medico effettuerà anche dei controlli periodici della pelle durante il trattamento. Se si verificano problemi alla pelle, il medico può inviarla da un dermatologo che, dopo la visita, può decidere che sia importante per lei essere visitato regolarmente.

Un tipo di cancro del sistema linfatico (linfoma) è stato riportato nei pazienti con SM trattati con fingolimod.

Esposizione al sole e protezione dal sole
Fingolimod indebolisce il suo sistema immunitario. Ciò aumenta il rischio di sviluppare tumori, in particolare tumori della pelle. Deve limitare l'esposizione al sole e ai raggi UV:
- indossando un appropriato abbigliamento protettivo.
- applicando regolarmente creme solari con un alto grado di protezione UV.

Insolite lesioni cerebrali associate a una ricaduta di SM
In pazienti trattati con fingolimod sono stati segnalati rari casi di lesioni cerebrali insolitamente ampie associate a una ricaduta di SM. In caso di una ricaduta grave, il medico valuterà se eseguire una RM per valutare questa condizione e deciderà se è necessario che lei interrompa il trattamento.

Passaggio da altri trattamenti a Fingolimod Mylan
Il medico può farla passare direttamente dal trattamento con interferone-beta, glatiramer acetato o dimetilfumarato a quello con Fingolimod Mylan se non ci sono segni di anomalie causate dal precedente trattamento. Il medico può farle effettuare un esame del sangue per escludere tali anomalie. Dopo aver interrotto la somministrazione di natalizumab può essere necessario aspettare 2-3 mesi prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan. Per il passaggio da teriflunomide, il medico può consigliarle di aspettare per un certo periodo di tempo oppure di procedere con una procedura di eliminazione accelerata. Se è stato sottoposto a trattamento con alemtuzumab, è necessaria un'attenta valutazione e discussione con il medico per decidere se Fingolimod Mylan è adatto a lei.

Donne in età fertile
Se utilizzato durante la gravidanza, Fingolimod Mylan può danneggiare il nascituro. Prima di iniziare il trattamento, il medico le spiegherà il rischio e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non ci sia una gravidanza in corso. Il medico le consegnerà un promemoria che spiega perché non deve iniziare una gravidanza mentre assume Fingolimod Mylan. Spiega anche cosa deve fare per evitare una gravidanza mentre assume questo medicinale. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo

"Gravidanza e allattamento").

Peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan
Non interrompa l'assunzione di questo medicinale né cambi la sua dose senza averne parlato prima con il medico.

Informi immediatamente il medico se pensa che la sua sclerosi multipla stia peggiorando dopo aver interrotto il trattamento con Fingolimod Mylan. Ciò può essere grave (vedere "Se interrompe il trattamento con Fingolimod Mylan" al paragrafo 3 e anche il paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Anziani
L'esperienza con fingolimod in pazienti anziani di età superiore ai 65 anni è limitata. Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico.

Bambini e adolescenti
Fingolimod Mylan non è destinato per un utilizzo nei bambini sotto i 10 anni di età in quanto non è stato studiato nei pazienti con SM in questo gruppo di età.

Le avvertenze e precauzioni elencate sopra si applicano anche ai bambini e agli adolescenti. Le seguenti informazioni sono di particolare importanza per i bambini e adolescenti e per le persone che li assistono:

- Prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, il medico controllerà lo stato delle sue vaccinazioni. Se non ha effettuato certe vaccinazioni, può essere necessario che le siano somministrate prima dell'inizio del trattamento con questo medicinale.
- La prima volta che assume Fingolimod Mylan oppure quando passa dalla dose giornaliera di 0,25 mg alla dose giornaliera di 0,5 mg, il medico controllerà la frequenza cardiaca e il battito cardiaco (vedere sopra "Battito cardiaco lento (bradicardia) e battito cardiaco irregolare").
- Se manifesta convulsioni o crisi epilettiche prima di assumere o mentre sta assumendo Fingolimod Mylan, informi il medico.
- Se soffre di depressione o ansia oppure se diventa depresso o ansioso durante la terapia con Fingolimod Mylan, informi il medico. Può aver bisogno di essere controllato più attentamente.

Altri medicinali e Fingolimod Mylan
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti farmaci:

- **Medicinali che sopprimono o modificano il sistema immunitario**, inclusi **altri medicinali utilizzati per il trattamento della SM**, quali interferone beta, glatiramer acetato, natalizumab, mitoxantrone, teriflunomide, dimetilfumarato o alemtuzumab. Non deve usare Fingolimod Mylan con questi medicinali poiché si può intensificare l'effetto sul sistema immunitario (vedere anche "Non prenda Fingolimod Mylan").
- **Corticosteroidi,** a causa del possibile effetto additivo sul sistema immunitario.
- **Vaccini**. Se deve fare una vaccinazione, chieda prima consiglio al medico. Durante e fino a 2 mesi dopo il trattamento con Fingolimod Mylan, non deve ricevere alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi attenuati) in quanto possono innescare l'infezione che avrebbero dovuto prevenire. Altri vaccini possono non funzionare bene come al solito se somministrati in questo periodo.
- **Medicinali che rallentano il battito cardiaco** (quali i beta-bloccanti, come ad esempio atenololo). L'uso concomitante di Fingolimod Mylan con questi medicinali può intensificare l'effetto sul battito cardiaco nei primi giorni del trattamento.
- **Medicinali per il battito cardiaco irregolare**, quali chinidina, disopiramide, amiodarone o sotalolo. Non deve usare Fingolimod Mylan se sta assumendo questo tipo di medicinali perché possono intensificare l'effetto sul battito cardiaco irregolare (vedere anche "Non prenda Fingolimod Mylan").
- **Altri medicinali**:
  - inibitori delle proteasi, antiinfettivi quali chetoconazolo, antifungini azolici, claritromicina o telitromicina.

- carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fenitoina, efavirenz o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (potenziale rischio di ridotta efficacia di Fingolimod Mylan).

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza
Non usi Fingolimod Mylan durante la gravidanza, se sta pianificando una gravidanza o se è una donna in età fertile e non sta usando misure contraccettive efficaci. Se questo medicinale è usato durante la gravidanza, vi è il rischio di danni per il nascituro. Il tasso di malformazioni congenite osservato in neonati esposti a fingolimod durante la gravidanza è circa 2 volte il tasso osservato nella popolazione generale (nella quale il tasso di malformazioni congenite è di circa 2-3%). Le malformazioni più frequentemente riportate includono malformazioni cardiache, renali e muscoloscheletriche.

Pertanto se lei è una donna in età fertile:
- prima di iniziare il trattamento con Fingolimod Mylan, il medico la informerà sul rischio per il nascituro e le chiederà di sottoporsi ad un test di gravidanza per assicurarsi che non ci sia una gravidanza in corso,

e
- deve usare misure contraccettive efficaci durante l'assunzione di questo medicinale e per due mesi dopo l'interruzione del trattamento per evitare una gravidanza. Parli con il suo medico dei metodi di contraccezione affidabili.

Il medico le consegnerà un documento promemoria che spiega perché non deve iniziare una gravidanza mentre assume Fingolimod Mylan.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Fingolimod Mylan, informi il medico immediatamente. Il medico deciderà di interrompere il trattamento (vedere "Se interrompe il trattamento con Fingolimod Mylan" al paragrafo 3 e anche il paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati"). Dovrà anche sottoporsi a controlli prenatali specializzati.

Allattamento
Non allatti con latte materno durante il trattamento con Fingolimod Mylan. Viene escreto nel latte materno con il rischio di gravi effetti indesiderati per il neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Il medico le dirà se la sua malattia le permette di guidare veicoli, compresa la bicicletta, e di usare macchinari in modo sicuro. Fingolimod Mylan non dovrebbe influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Comunque all'inizio del trattamento dovrà trattenersi presso l'ambulatorio del medico o in ospedale per 6 ore dopo aver preso la prima dose di questo medicinale. La capacità di guidare veicoli e usare macchinari può essere compromessa in questo intervallo di tempo e potenzialmente anche dopo.

3. Come prendere Fingolimod Mylan

Il trattamento con Fingolimod Mylan sarà supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è:

Adulti

La dose è una capsula da 0,5 mg una volta al giorno.

Bambini e adolescenti (10 anni di età e oltre)
La dose dipende dal peso corporeo:

- *Bambini e adolescenti con peso corporeo uguale o inferiore ai 40 kg:* una capsula da 0,25 mg al giorno.
- *Bambini e adolescenti con peso corporeo superiore ai 40 kg:* una capsula da 0,5 mg al giorno.

I bambini e adolescenti che iniziano il trattamento con una capsula da 0,25 mg al giorno e successivamente raggiungono un peso corporeo stabile sopra ai 40 kg saranno istruiti dal medico a passare al trattamento con una capsula da 0,5 mg al giorno. In questo caso, si raccomanda di ripetere il periodo di osservazione della prima dose.

Fingolimod Mylan è disponibile solo in capsule rigide da 0,5 mg che non sono adatte per i bambini e per gli adolescenti con un peso corporeo uguale o inferiore a 40 kg.
Sono disponibili altri medicinali contenenti fingolimod al dosaggio di 0,25 mg.
Si rivolga al medico o al farmacista.

Non superi la dose raccomandata.

Fingolimod Mylan è per uso orale.

Prenda Fingolimod Mylan una volta al giorno con un bicchiere d'acqua. Le capsule devono essere sempre deglutite intatte, senza aprirle. Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo. Assumere Fingolimod Mylan ogni giorno alla stessa ora la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Se ha dubbi sulla durata del trattamento con questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Fingolimod Mylan di quanto deve
Se ha preso troppe capsule, informi immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Fingolimod Mylan
Se sta prendendo questo medicinale da meno di un mese e dimentica di prendere una dose per un giorno intero, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva.

Se sta prendendo Fingolimod Mylan da almeno 1 mese e ha dimenticato di prendere il medicinale per più di 2 settimane, si rivolga al medico prima di prendere la dose successiva. Il medico può decidere di tenerla in osservazione quando assumerà la dose successiva. Tuttavia, se ha dimenticato di prendere il medicinale per 2 settimane o meno, può prendere la dose successiva come pianificato.

Non prenda mai una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Fingolimod Mylan
Non interrompa l'assunzione di questo medicinale e non modifichi la dose senza aver prima contattato il medico.

Fingolimod Mylan rimarrà nell'organismo fino a 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il numero di globuli bianchi (linfociti) può rimanere basso in questo periodo e gli effetti indesiderati descritti in questo foglio possono ancora verificarsi. Dopo aver interrotto il trattamento con questo medicinale può essere necessario aspettare 6 8 settimane prima di iniziare un nuovo trattamento per la sclerosi multipla.

Se è necessario ricominciare l'assunzione di Fingolimod Mylan dopo più di 2 settimane di interruzione del trattamento, l'effetto sulla frequenza cardiaca che si verifica normalmente all'inizio del trattamento potrà verificarsi nuovamente: per ricominciare il trattamento sarà quindi necessario trattenersi in

ambulatorio o in ospedale sotto osservazione. Non ricominci il trattamento con il medicinale dopo averlo interrotto per più di due settimane senza aver consultato il medico.

Il medico deciderà se e come necessita di essere controllato dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan. Informi immediatamente il medico se pensa che ci sia un peggioramento della sclerosi multipla dopo aver interrotto il trattamento. Ciò può essere grave.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- Tosse con catarro, disturbo toracico, febbre (segni di disturbi polmonari)
- Infezione da herpes virus (fuoco di Sant'Antonio o herpes zoster), con sintomi come vescicole, bruciore, prurito o dolore alla cute, generalmente nella parte superiore del corpo o sul viso. Altri sintomi possono essere febbre e debolezza nelle prime fasi dell'infezione, seguiti da intorpidimento, prurito o macchie rosse con forte dolore
- Battito cardiaco lento (bradicardia), ritmo cardiaco irregolare
- Un tipo di tumore della pelle chiamato carcinoma basocellulare (BCC) che spesso appare come un nodulo perlaceo, sebbene possa assumere anche altri aspetti
- È noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da SM e sono state riportate nei pazienti pediatrici trattati con fingolimod
- Perdita di peso.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- Polmonite con sintomi come febbre, tosse, difficoltà respiratoria
- Edema maculare (gonfiore nella zona di visione centrale della retina, sul retro dell'occhio) con sintomi come ombre o punti ciechi nel centro della visione, visione offuscata, problemi nel distinguere colori o dettagli
- Riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di formazione di lividi
- Melanoma maligno (un tipo di tumore della pelle che di solito si sviluppa da un neo insolito). Possibili segni di melanoma comprendono nei che possono cambiare di dimensione, forma, spessore o colore nel tempo o nuovi nei. I nei possono prudere, sanguinare o ulcerarsi
- Convulsioni, crisi epilettiche (più frequenti nei bambini e adolescenti che negli adulti)

Raro può interessare fino a 1 persona su 1000)
- Una sindrome denominata encefalopatia posteriore reversibile. I sintomi possono includere insorgenza improvvisa di forte mal di testa, confusione, convulsioni e/o disturbi della vista
- Linfoma (un tipo di cancro che colpisce il sistema linfatico)
- Carcinoma a cellule squamose: un tipo di cancro della pelle che può presentarsi come un nodulo di consistenza dura di colore rosso, un'ulcerazione con crosta o una nuova ulcerazione su una preesistente cicatrice

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000)
- Anomalia all'elettrocardiogramma (inversione dell'onda T)
- Tumore correlato a infezione da herpes virus umano 8 (sarcoma di Kaposi)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Reazioni allergiche, inclusi sintomi di eruzione cutanea o orticaria, gonfiore alle labbra, alla

lingua o al volto, che è più probabile si verifichino il primo giorno di trattamento con Fingolimod Mylan

- Segni di malattia epatica (compresa insufficienza epatica), come colorito giallo della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), nausea o vomito, dolore alla parte destra della zona dello stomaco (addome), urine scure (di colore marrone), sensazione insolita di inappetenza, stanchezza ed esami della funzionalità epatica anormali. In un numero molto limitato di casi, l'insufficienza epatica può portare al trapianto di fegato.
- Rischio di insorgenza di una rara infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). I sintomi di PML possono essere simili a una ricaduta di SM. Possono anche verificarsi dei sintomi di cui lei può non rendersi conto personalmente, come cambiamenti di umore o del comportamento, vuoti di memoria, difficoltà del linguaggio e di comunicazione, che possono richiedere un'ulteriore valutazione del medico per escludere il rischio di PML. Pertanto, se ritiene che la SM stia peggiorando oppure se lei o chi le è vicino nota qualche sintomo nuovo o insolito, è molto importante che lei si rivolga al medico appena possibile
- Infezioni criptococciche (un tipo di infezione fungina), inclusa la meningite criptococcica con sintomi quali mal di testa accompagnato da rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea e/o confusione
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di tumore della pelle). Segni possibili del carcinoma a cellule di Merkel comprendono noduli indolori di color carne o rosso bluastro, spesso sul viso, testa o collo. Il carcinoma a cellule di Merkel può anche presentarsi come nodulo indolore di consistenza dura o come massa. L'esposizione al sole a lungo termine e un sistema immunitario debole possono influenzare il rischio di sviluppare il carcinoma a cellule di Merkel
- Dopo l'interruzione del trattamento con Fingolimod Mylan, i sintomi della SM possono ripresentarsi ed eventualmente peggiorare rispetto a come erano prima o durante il trattamento.
- Forma autoimmune di anemia (diminuzione del quantitativo di globuli rossi) dove i globuli rossi vengono distrutti (anemia emolitica autoimmune).

Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, **informi il medico immediatamente**.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Infezione da virus influenzale con sintomi come stanchezza, brividi, mal di gola, dolore alle articolazioni o ai muscoli, febbre
- Sensazione di pressione o dolore alle guance e alla fronte (sinusite)
- Mal di testa
- Diarrea
- Dolore alla schiena
- Analisi del sangue che evidenziano livelli più alti degli enzimi epatici
- Tosse

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Tigna, un'infezione fungina della pelle (pitiriasi versicolor)
- Capogiri
- Forte mal di testa spesso accompagnato da nausea, vomito e sensibilità alla luce (emicrania)
- Bassi livelli di globuli bianchi nel sangue (linfociti, leucociti)
- Debolezza
- Eruzione cutanea con prurito, arrossamento e bruciore (eczema)
- Prurito
- Aumento nel sangue dei livelli dei grassi (trigliceridi)
- Perdita di capelli
- Affanno
- Depressione
- Offuscamento della vista (vedere anche il paragrafo riguardante l'edema maculare "Alcuni effetti indesiderati possono essere o diventare gravi")

- Ipertensione (Fingolimod Mylan può causare un lieve aumento della pressione arteriosa)
- Dolore muscolare
- Dolore alle articolazioni

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- Bassi livelli di alcuni globuli bianchi nel sangue (neutrofili)
- Umore depresso
- Nausea

Raro può interessare fino a 1 persona su 1000)
- Cancro del sistema linfatico (linfoma)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Gonfiore periferico

Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta in maniera grave, **informi il medico**

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fingolimod Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad."/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore ai 25 ºC.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Non utilizzare confezioni danneggiate o che mostrano segni di manomissione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fingolimod Mylan
- Il principio attivo è fingolimod. Ciascuna capsula rigida contiene 0,5 mg di fingolimod (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono:
  - Contenuto della capsula: calcio idrogeno fosfato diidrato, glicina, silice colloidale anidra e magnesio stearato.
  - Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido rosso (E172).
  - Inchiostro: lacca (E904), glicole propilenico (E1520), ferro ossido nero (E172) e potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Fingolimod Mylan e contenuto della confezione
Una capsula rigida con testa di colore marrone-arancione opaco e corpo di colore bianco opaco, con stampato in inchiostro nero "MYLAN" sopra a "FD 0.5" sia sulla testa che sul corpo.

Le capsule da 0,5 mg di Fingolimod Mylan sono disponibili in:
Confezioni blister contenenti 28, 30, 84 o 98 capsule rigide

Confezioni multiple contenenti 3 scatole, ciascuna contenente 28 capsule rigide
Confezioni calendario contenenti 28 o 84 capsule rigide
Confezioni contenenti 7 x 1, 28 x 1, 90 x 1 o 98 x 1 capsule rigide in blister divisibili per dose unitaria
Flaconi contenenti 90 o 100 capsule rigide

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLINO, Irlanda

Produttore(i)
Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komarom, H-2900, Ungheria

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione
all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
+353 18711600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.