

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule

Gélule de 16 mm avec une coiffe opaque jaune vif et un corps opaque blanc, portant l'inscription « FTY0.5 mg » imprimée à l'encre noire sur la coiffe et deux bandes radiales imprimées à l'encre jaune sur le corps.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes suivants :

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

ou

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Posologie

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour. Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.
- plus de 7 jours au cours des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement.
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.

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

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Patients diabétiques*

Gilenya n'a pas été étudié chez des patients diabétiques atteints de sclérose en plaques. Gilenya doit être utilisé avec prudence chez ces patients en raison de l'augmentation possible du risque d'œdème maculaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Des examens ophtalmologiques doivent être réalisés régulièrement chez ces patients afin de détecter un œdème maculaire.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Gilenya chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

## 4.3 Contre-indications

Syndrome d'immunodéficience connu.

Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).

Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).

Cancers diagnostiqués en évolution.

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Bradyarythmie

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

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

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

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

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

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

En raison du risque de troubles du rythme graves, Gilenya est déconseillé chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire, des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, ainsi que chez les patients ayant un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc  $> 470$  ms chez la femme ou  $> 450$  ms chez l'homme). Une bradycardie importante pouvant être mal tolérée chez les patients ayant une cardiopathie ischémique connue (y compris une angine de poitrine), une maladie cérébro-vasculaire, des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou

une apnée du sommeil sévère, Gilenya est déconseillé chez ces patients. Chez ces patients, un traitement par Gilenya ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si un traitement par Gilenya est envisagé, il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'instauration du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place lors de l'administration de la première dose et une surveillance prolongée, au moins jusqu'au lendemain, est recommandée (voir également rubrique 4.5).

Gilenya n'a pas été étudié chez les patients présentant des arythmies nécessitant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques de classe Ia et de classe III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie. L'instauration du traitement par Gilenya entraînant une diminution de la fréquence cardiaque, Gilenya ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec ces médicaments.

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

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

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.
- plus de 7 jours au cours des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement.
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.

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

### Intervalle QT

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

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

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

### Infections

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

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

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

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

Les effets de Gilenya sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir rubrique 4.8). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Les patients traités par Gilenya doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

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

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

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Il faut également considérer qu'un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales

et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La réalisation d'une IRM supplémentaire peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé chez les patients à risque plus élevé de LEMP. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.

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

#### Œdème maculaire

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

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

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

#### Fonction hépatique

Des élévations des enzymes hépatiques, notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) mais également la gamma glutamyltransférase (GGT) et l'aspartate aminotransaminase (ASAT), ont été rapportées chez les patients atteints de sclérose en plaques et traités par Gilenya. Dans les essais cliniques, 8,0 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg *versus* 1,9 % des patients recevant le placebo ont présenté une élévation des ALAT au moins égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Des élévations à 5 fois la LSN ont été observées chez 1,8 % des patients traités par fingolimod et 0,9 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques, le traitement par fingolimod était arrêté en cas d'élévation supérieure à 5 fois la LSN. Chez certains patients, l'élévation des transaminases hépatiques est réapparue à la reprise du traitement ce qui corrobore une relation avec le fingolimod. Dans les études cliniques, les élévations des transaminases sont survenues à n'importe quel moment au cours du traitement, bien que la majorité d'entre elles soit survenue au cours des 12 premiers mois. Les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale dans les deux mois environ suivant l'arrêt du fingolimod.

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

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

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement par Gilenya. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite. Une surveillance plus fréquente doit être réalisée en cas d'élévation des transaminases hépatiques au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, incluant des dosages de la bilirubine sérique et des phosphatases alcalines (PAL). Devant une élévation des transaminases

hépatiques, confirmée par une répétition du dosage, au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement par Gilenya doit être interrompu et réintroduit seulement après normalisation des valeurs des transaminases hépatiques.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme par exemple des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par Gilenya arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée (par exemple taux de transaminases hépatiques supérieur à 5 fois la LSN et/ou élévation de la bilirubinémie). La décision de reprendre le traitement doit être fondée sur la détection ou non d'une autre cause d'atteinte hépatique et sur les bénéfices de la reprise du traitement pour le patient par rapport aux risques de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

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

#### Interférence avec les analyses sérologiques

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

#### Effets sur la pression artérielle

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

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

#### Effets sur l'appareil respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois après le début du traitement par Gilenya avec stabilisation ultérieure. Gilenya doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir également rubrique 4.8).

#### Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

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

### Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

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

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

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

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

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

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

### Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP450

L'association du fingolimod avec des inducteurs puissants du CYP450 doit être réalisée avec précaution. L'administration concomitante avec le millepertuis n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### Carcinome basocellulaire

Des cas de carcinome basocellulaire ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de surveiller les lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, après au moins un an, puis au moins une fois par an en fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.

### Arrêt du traitement

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

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

### Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

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

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

### Vaccination

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

### Médicaments induisant une bradycardie

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

### Interactions pharmacocinétiques d'autres substances actives sur le fingolimod

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

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

#### Interactions pharmacocinétiques du fingolimod avec d'autres substances actives

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

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

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

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les femmes

Avant l'instauration du traitement par Gilenya, les femmes en âge d'avoir des enfants doivent être informées de la possibilité de risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya. Le fingolimod étant éliminé de l'organisme en deux mois environ après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), le risque potentiel pour le fœtus peut persister et la contraception doit être poursuivie pendant cette période.

##### Grossesse

Avant d'instaurer le traitement chez les femmes en âge d'avoir des enfants, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes ne doivent pas débiter une grossesse pendant le traitement et une contraception efficace est recommandée. Si une femme débute une grossesse sous traitement par Gilenya, l'arrêt du traitement est recommandé.

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

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

##### Allaitement

Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation, à des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles (voir rubrique 5.3). Compte tenu de la survenue potentielle d'effets indésirables graves du fingolimod chez les nourrissons allaités, les femmes traitées par Gilenya ne doivent pas allaiter.

##### Fertilité

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

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

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Synthèse du profil de sécurité d'emploi

La population à partir de laquelle les données de sécurité de Gilenya ont été étudiées est issue de deux études cliniques de phases III contrôlées contre placebo et d'une étude clinique de phase III contrôlée versus comparateur actif conduites chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente. Elle comprend un total de 2 431 patients traités par Gilenya (0,5 mg ou 1,25 mg).

L'étude D2301 (FREEDOMS) était une étude clinique contrôlée contre placebo de 2 ans au cours de laquelle 854 patients ont été traités par fingolimod (placebo, n = 418). L'étude D2309 (FREEDOMS II) était une étude clinique contrôlée contre placebo de 2 ans au cours de laquelle 728 patients atteints de sclérose en plaques ont été traités par fingolimod (placebo : 355). Dans les données regroupant ces deux études, les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Gilenya 0,5 mg ont été des infections, un œdème maculaire et un bloc auriculo-ventriculaire transitoire à l'instauration du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq 10\%$ ) avec Gilenya 0,5 mg ont été : une grippe, une sinusite, des céphalées, une diarrhée, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques et une toux. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Gilenya 0,5 mg ayant entraîné une interruption du traitement ont été des élévations des ALAT (2,2 %). Dans l'étude D2302 (TRANSFORMS), une étude d'un an conduite chez 849 patients traités par fingolimod dans laquelle l'interféron bêta-1a était le traitement comparateur, les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux rapportés dans les études contrôlées contre placebo, en prenant en compte les durées d'études différentes.

Les effets indésirables rapportés avec Gilenya 0,5 mg dans les études D2301 (FREEDOMS) et D2309 (FREEDOMS II) sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Liste tabulée des effets indésirables

##### **Infections et infestations**

Très fréquent :	Grippe Sinusite
Fréquent :	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor
Peu fréquent :	Pneumonie
Fréquence indéterminée** :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) Infections à cryptocoques

##### **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)**

Fréquent :	Carcinome basocellulaire
Rare*** :	Lymphome
Fréquence indéterminée*** :	Sarcome de Kaposi

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Fréquent :	Lymphopénie Leucopénie
Peu fréquent :	Thrombopénie
Fréquence indéterminée*** :	Œdème périphérique

##### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée*** :	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement
-----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

##### **Affections psychiatriques**

Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Humeur dépressive

##### **Affections du système nerveux**

Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensation vertigineuse Migraine
Rare* :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

##### **Affections oculaires**

Fréquent :	Vision trouble
Peu fréquent :	Œdème maculaire

##### **Affections cardiaques**

Fréquent :	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare*** :	Inversion de l'onde T

##### **Affections vasculaires**

Fréquent :	Hypertension
------------	--------------

##### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée

##### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent*** :	Nausées

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent : Eczéma  
Alopécie  
Prurit

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très fréquent : Dorsalgies

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : Asthénie

### **Investigations**

Très fréquent : Elévation des enzymes hépatiques (élévation des ALAT, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)

Fréquent : Hypertriglycémie

Peu fréquent : Diminution du taux de neutrophiles

- \* Non rapportés dans les études FREEDOMS, FREEDOMS II et TRANSFORMS. La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée d'approximativement 10 000 patients au fingolimod dans l'ensemble des études cliniques.
- \*\* LEMP et infections à cryptocoques (incluant des cas isolés de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).
- \*\*\* Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Infections*

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

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

Depuis la commercialisation, des cas d'infections avec des pathogènes opportunistes, notamment viraux (par ex. virus varicelle-zona [VZV], virus de John Cunningham [VJC] à l'origine de leucoencéphalopathies multifocales progressives, virus de l'herpès simplex [VHS]), fongiques (par ex. cryptocoques comprenant des méningites à cryptocoques) ou bactériens (par ex. mycobactéries atypiques), ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### *Œdème maculaire*

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

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

### *Bradycardie*

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

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

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

### *Pression artérielle*

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

### *Fonction hépatique*

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

### *Troubles du système nerveux*

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

### *Troubles vasculaires*

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

### *Système respiratoire*

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

### *Lymphomes*

Des cas de lymphomes de différents types, incluant un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV), ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation. L'incidence des cas de lymphomes (à cellules B et T) était plus importante dans les essais cliniques que celle attendue dans la population générale.

### *Syndrome hémophagocytaire*

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

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

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

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

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA27

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

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

incidence accrue des fibrillation/flutter auriculaires ou des arythmies ou ectopies ventriculaires. Le traitement par fingolimod n'est pas associé à une diminution du débit cardiaque. Le traitement par fingolimod n'affecte pas les réponses cardiaques autonomes, incluant la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'effort.

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

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de Gilenya a été démontrée dans deux études visant à évaluer les doses de 0,5 mg et 1,25 mg une fois par jour de fingolimod chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR). Les patients inclus dans les deux études avaient présenté au moins 2 poussées au cours des deux années précédentes ou au moins 1 poussée au cours de l'année précédente. Les scores sur l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Score*) étaient compris entre 0 et 5.5. Une troisième étude ciblant la même population s'est terminée après l'enregistrement de Gilenya.

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

**Tableau 1 : Etude D2301 (FREEDOMS) : principaux résultats**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Critères cliniques</b>		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,18**	0,40
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	70 %**	46 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois†	17 %	24 %
Rapport de risque (IC95 %)	0,70 (0,52 ; 0,96)*	
<b>Critères IRM</b>		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Progression du handicap définie comme une augmentation d'1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard.		
** $p < 0,001$ , * $p < 0,05$ par rapport au placebo		
Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

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

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

**Tableau 2 : Etude D2309 (FREEDOMS 2) : principaux résultats**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Critères cliniques</b>		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,21**	0,40
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	71,5%**	52,7%
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois† Rapport de risque (IC95 %)	25% 0,83 (0,61 ; 1,12)	29%
<b>Critères IRM</b>		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 24 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Nombre de lésions rehaussées par le Gd au mois 24 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
% de variation du volume cérébral sur 24 mois [médiane (moyenne)]	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Progression du handicap définie comme une augmentation d'1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard.		
** $p < 0,001$ par rapport au placebo		
Toutes les analyses des critères d'évaluation cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

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

**Tableau 3 : Etude D2302 (TRANSFORMS) : principaux résultats**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interféron bêta-1a, 30 µg</b>
<b>Critères cliniques</b>		
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,16**	0,33
Pourcentage de patients libres de poussée à 12 mois	83 %**	71 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois†	6 %	8 %
Rapport de risque (IC95 %)	0,71 (0,42 ; 1,21)	
<b>Critères IRM</b>		
Nombre de nouvelles lésions / lésions élargies en T2 sur 12 mois [médiane (moyenne)]	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Nombre de lésions prenant le Gd au mois 12 [médiane (moyenne)]	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
% de variation du volume cérébral sur 12 mois [médiane (moyenne)]	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (0,5)
† Progression du handicap définie comme une augmentation d'1 point du score EDSS confirmée 3 mois plus tard. * $p < 0,01$ , ** $p < 0,001$ par rapport à l'interféron bêta-1a Toutes les analyses des critères cliniques ont été effectuées en intention de traiter. L'ensemble des données évaluables a été utilisé pour les analyses des critères IRM.		

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

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

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

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Gilenya dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

### Absorption

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

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

### Distribution

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

Le fingolimod est largement distribué dans les tissus corporels, avec un volume de distribution d'environ  $1\,200 \pm 260$  litres. Une étude chez quatre volontaires sains ayant reçu une dose intraveineuse unique d'un analogue radiomarqué du fingolimod a montré que le fingolimod pénétrait dans le cerveau. Dans une étude chez 13 patients de sexe masculin atteints de sclérose en plaques ayant reçu du Gilenya 0,5 mg/j, la quantité moyenne de fingolimod (et de phosphate de fingolimod) dans le liquide séminal, à l'état d'équilibre, était approximativement 10 000 fois inférieure à la dose orale administrée (0,5 mg).

### Biotransformation

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

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

### Élimination

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

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

#### Linéarité

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

#### Populations particulières

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

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

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

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

#### Population pédiatrique

Il existe des données limitées issues d'une étude en transplantation rénale dans laquelle ont été inclus 7 enfants âgés de plus de 11 ans (étude FTY720A0115). La comparaison de ces données à celles de volontaires sains adultes est d'une pertinence limitée et il ne peut être tiré de conclusions valides concernant les propriétés pharmacocinétiques du fingolimod chez l'enfant.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

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

Chez le rat, la survie des petits de la génération F1 a diminué dans la période du post-partum précoce à des doses n'ayant pas entraîné de toxicité maternelle. Cependant, le traitement par fingolimod n'a pas eu d'effet sur le poids, le développement, le comportement et la fertilité de la portée F1.

Le fingolimod a été excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez des lapines gravides.

#### Evaluation du risque environnemental

Il n'est pas attendu de risque pour l'environnement dû à l'utilisation de Gilenya par des patients atteints de sclérose en plaques récurrente.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule :

Stéarate de magnésium  
Mannitol

#### Enveloppe de la gélule :

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

#### Encre d'impression :

Gomme-laque (E904)  
Alcool anhydre  
Alcool isopropylique  
Alcool butylique  
Propylène glycol  
Eau purifiée  
Solution ammoniacale concentrée  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Diméticone

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium contenant 7, 28 ou 98 gélules ou conditionnement multiple contenant 84 gélules (3 boîtes de 28 gélules).

Plaquettes thermoformées unidoses perforées en PVC/PDVC/aluminium contenant 7 x 1 gélule.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/677/001-006

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 17 mars 2011

Date de dernier renouvellement: 23 novembre 2015

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité nationale compétente du matériel d'éducation avant la commercialisation dans chaque état membre.

Après discussion et accord avec les autorités nationales compétentes de chaque état membre dans lequel GILENYA est commercialisé, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer qu'au moment de la commercialisation et après, tous les médecins susceptibles de prescrire GILENYA aient à leur disposition un kit d'information médicale mis à jour contenant les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guide de prescription (« checklist ») GILENYA
- Information concernant le programme de surveillance renforcée des grossesses et le registre des grossesses sous fingolimod
- Carte-patient

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

- Surveillance requise à l'initiation du traitement
  - Avant la première dose
  - Réaliser un ECG avant la première dose de GILENYA.
  - Mesurer la pression artérielle avant la première dose de GILENYA.
  - Faire un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement.
  - Réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement par GILENYA chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite.

- Pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose

- Surveiller les patients pendant une période de 6 heures suivant l'administration de la première dose de GILENYA pour détecter les signes et symptômes de bradycardie avec notamment une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Une surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) est recommandée.
- Réaliser un ECG à la fin de la période de surveillance de 6 heures.

- Au-delà de 6 à 8 heures après la première dose

- Si, à 6 heures, la fréquence cardiaque est à la valeur la plus basse observée depuis l'administration de la première dose, prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque.
- Recommandation pour la reprise du traitement par GILENYA après une interruption de traitement

Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque:

- le traitement est interrompu 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.
- le traitement est interrompu plus de 7 jours au cours des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement.
- le traitement est interrompu plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement.

- Recommandation d'une surveillance jusqu'au lendemain suivant l'administration de la première dose (ou si les mesures de surveillance de la première dose doivent être mises en place pour la reprise du traitement)

Prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque jusqu'au lendemain en milieu hospitalier, et ce, jusqu'à résolution des troubles chez les patients ayant nécessité une intervention pharmacologique durant la période de surveillance après l'initiation/la reprise du traitement. Réitérer les mesures de surveillance de la première dose pour la deuxième dose de GILENYA.

Prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque jusqu'au lendemain en milieu hospitalier, et ce, jusqu'à résolution des troubles chez les patients suivants :

- Patients chez lesquels un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré est apparu à tout moment.
- Patients chez lesquels à la fin de la période des 6 heures :
  - La fréquence cardiaque est  $< 45$  bpm.
  - Il y a une apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur.
  - L'intervalle QTc est  $\geq 500$  ms.
- Que GILENYA est déconseillé chez les patients ayant :
  - Un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur
  - Une maladie du sinus
  - Un bloc sino-auriculaire
  - Un allongement de l'intervalle QT (QTc  $> 470$  ms chez la femme ou  $> 450$  ms chez l'homme)
  - Une cardiopathie ischémique, y compris une angine de poitrine
  - Une maladie cérébro-vasculaire
  - Des antécédents d'infarctus du myocarde
  - Une insuffisance cardiaque congestive
  - Des antécédents d'arrêt cardiaque
  - Une apnée du sommeil sévère
  - Des antécédents de bradycardie symptomatique
  - Des antécédents de syncopes à répétition
  - Une hypertension artérielle non contrôlée

Si un traitement par GILENYA est envisagé chez ces patients, les bénéfices attendus devront l'emporter sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de déterminer les mesures appropriées de surveillance, une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain étant recommandée.

- GILENYA ne doit pas être utilisé chez les patients recevant de façon concomitante des antiarythmiques de classe Ia ou de classe III.
- GILENYA est déconseillé chez les patients recevant de façon concomitante des traitements connus pour diminuer la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA est envisagé chez ces patients, les bénéfices attendus devront l'emporter sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de considérer le relais par un traitement non bradycardisant ou, si cela n'est pas possible, de déterminer les mesures appropriées de surveillance. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.
- GILENYA diminue le taux de lymphocytes périphériques. Il est nécessaire de vérifier le taux de lymphocytes périphériques du patient (NFS) avant l'instauration et de le surveiller pendant le traitement par GILENYA.

- GILENYA peut augmenter le risque d'infection. Chez les patients présentant une infection active sévère, il est nécessaire de différer l'instauration du traitement jusqu'à résolution de l'infection. L'arrêt temporaire du traitement doit être envisagé en cas d'infection grave. Les traitements anti-néoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs ne doivent pas être co-administrés en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire. Pour la même raison, la décision d'utiliser de façon prolongée un traitement concomitant par corticoïdes doit être étudiée attentivement.
- Nécessité d'expliquer aux patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par GILENYA et jusqu'à deux mois après son arrêt doit être signalé immédiatement à leur médecin.
- Recommandations spécifiques sur la vaccination des patients en début ou en cours de traitement par GILENYA.
- Nécessité d'un bilan ophtalmologique complet 3-4 mois après l'instauration du traitement par GILENYA afin de détecter précocement une atteinte visuelle liée à un œdème maculaire d'origine médicamenteuse.
- Nécessité d'un bilan ophtalmologique au cours du traitement par GILENYA chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite.
- Risque tératogène de GILENYA : importance d'éviter une grossesse sous GILENYA et nécessité de confirmer par un test de grossesse négatif avant l'instauration du traitement par GILENYA. Ce test doit être répété à intervalles appropriés.
- Nécessité d'avertir les femmes en âge d'avoir des enfants du risque grave pour le fœtus et nécessité d'avoir recours à une contraception efficace sous traitement par GILENYA et au moins deux mois après son arrêt.
- Nécessité d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par GILENYA à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, puis régulièrement ensuite.
- Nécessité de remettre aux patients une carte-patient.

La carte-patient devra contenir les messages clés suivants :

- Qu'ils vont avoir un ECG et une mesure de la pression artérielle avant de recevoir la première dose de GILENYA.
- Que leur fréquence cardiaque devra être surveillée pendant une période de 6 heures ou plus après la première dose de GILENYA, avec vérification toutes les heures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Les patients pourront être surveillés de façon continue par ECG pendant les 6 premières heures. Un ECG sera fait à la fin de la période de 6 heures et dans certains cas, la surveillance pourra entraîner une hospitalisation jusqu'au lendemain.
- Qu'il est nécessaire de contacter le médecin en cas d'interruption du traitement car des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose pourraient devoir être réitérées en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement par GILENYA.

- Qu'il est nécessaire de signaler immédiatement les symptômes évoquant une fréquence cardiaque basse (comme des étourdissements, des vertiges, des nausées ou des palpitations) après la première dose de GILENYA.
- Que GILENYA est déconseillé chez les patients ayant des maladies cardiaques ou chez ceux prenant de façon concomitante des traitements connus pour diminuer la fréquence cardiaque et qu'ils doivent informer tous leurs médecins qu'ils sont traités par GILENYA.
- Les signes et symptômes d'infection et la nécessité de signaler immédiatement au prescripteur ceux survenant sous traitement par GILENYA et jusqu'à deux mois après son arrêt.
- La nécessité de signaler immédiatement au prescripteur tout symptôme d'atteinte visuelle sous traitement par GILENYA et pendant au moins deux mois après son arrêt.
- Que GILENYA est tératogène et donc que les femmes en âge d'avoir des enfants doivent :
  - Avoir un test de grossesse négatif.
  - Avoir recours à une contraception efficace sous traitement par GILENYA et au moins deux mois après son arrêt.
  - Signaler immédiatement au prescripteur toute grossesse (volontaire ou involontaire) qui surviendrait sous traitement par GILENYA et dans les deux mois suivant son arrêt.
- La nécessité d'un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement et d'une surveillance de la fonction hépatique sous traitement par GILENYA, à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, puis régulièrement.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Mettre en place sur la base d'un protocole approuvé par le CHMP une étude de cohorte prospective évaluant l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires chez les patients présentant une sclérose en plaque rémittente-récurrente et initiant un traitement par GILENYA.	Rapport final d'étude au 15 décembre 2020

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules  
98 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/677/005	28 gélules
EU/1/11/677/006	98 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE - Pochette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 gélules  
28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Pour ouvrir : tirer sur l'onglet 2 tout en appuyant fermement sur l'onglet 1.

Semaine  
Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/677/002	7 gélules
EU/1/11/677/003	28 gélules

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE CONTENANT LES  
POCHETTES (AVEC BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple de 84 (3 boîtes de 28) gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/677/004                      84 gélules (3 boîtes de 28)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE INTERMEDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE – Pochette (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules  
Composant d'un conditionnement multiple composé de 3 boîtes contenant chacune 28 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

Pour ouvrir : tirer sur l'onglet 2 tout en appuyant fermement sur l'onglet 1.

Semaine  
Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/677/004                      84 gélules (3 boîtes de 28)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOITE DU CONDITIONNEMENT UNITAIRE CONTENANT LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES UNIDOSES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 x 1 gélule

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

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

EU/1/11/677/001                      7 x 1 gélule

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES POUR POCLETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg

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

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DU LOT**

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES UNIDOSES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

GILENYA 0,5 mg, gélule  
Fingolimod

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### GILENYA 0,5 mg, gélule Fingolimod

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Gilenya et dans quel cas est-il utilisé

##### Qu'est-ce que Gilenya

La substance active de Gilenya est le fingolimod.

##### Dans quel cas Gilenya est-il utilisé

Gilenya est utilisé pour traiter la sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente chez l'adulte, plus spécifiquement :

chez les patients n'ayant pas répondu malgré un autre traitement de la SEP.

ou

chez les patients présentant une SEP sévère d'évolution rapide.

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

##### Qu'est-ce que la sclérose en plaques

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

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

## Comment agit Gilenya

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

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gilenya

### Ne prenez jamais Gilenya

- si votre **réponse immunitaire est diminuée** (à cause d'un syndrome d'immunodéficience, d'une maladie ou de médicaments qui suppriment la réponse immunitaire).
- si vous avez une **infection active sévère ou une infection chronique active** telle qu'une hépatite ou une tuberculose.
- si vous souffrez d'un **cancer évolutif**.
- si vous avez des **problèmes hépatiques sévères**.
- **si vous êtes allergique** au fingolimod ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si vous êtes dans une des situations ci-dessus, **ne prenez pas Gilenya et prévenez votre médecin**.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Gilenya :

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

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, **prévenez votre médecin avant de prendre Gilenya**.

**Fréquence cardiaque lente (bradycardie) et battements de cœur irréguliers :** en début de traitement, Gilenya entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque. De ce fait, vous pourriez ressentir des étourdissements ou une fatigue ou être conscient(e) de vos battements de cœur, ou votre pression artérielle pourrait chuter. **Si ces effets sont marqués, prévenez votre médecin, car vous aurez besoin d'un traitement immédiat.** Gilenya peut également provoquer un rythme cardiaque irrégulier, en particulier après l'administration de la première dose. En général, le rythme cardiaque irrégulier redevient normal en moins de 24 heures. La fréquence cardiaque faible redevient généralement normale en un mois.

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

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

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

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

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

**Infections :** Gilenya diminue le nombre de globules blancs (en particulier le nombre de lymphocytes). Les globules blancs combattent les infections. Pendant le traitement par Gilenya (et jusqu'à deux mois après son arrêt), vous pourrez être plus sensible aux infections. Une infection que vous avez déjà pourrait s'aggraver. Les infections pourraient être graves et potentiellement fatales. Si vous pensez avoir une infection, si vous avez de la fièvre, si vous ressentez des symptômes grippaux, ou avez des maux de tête accompagnés de raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, et/ou confusion (ceux-ci peuvent être des symptômes de méningite), contactez immédiatement votre médecin. Si vous pensez que votre sclérose en plaques s'aggrave (par exemple faiblesse ou troubles visuels) ou si vous constatez un nouveau symptôme, parlez-en à votre médecin dès que possible parce que ces symptômes peuvent être ceux d'une maladie rare du cerveau causée par une infection et appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est une maladie grave qui peut entraîner un handicap sévère ou le décès.

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

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

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

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

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

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

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

**Tests hépatiques :** si vous avez des problèmes hépatiques graves, vous ne devez pas prendre Gilenya. Gilenya peut affecter votre fonction hépatique. Vous ne remarquerez probablement aucun symptôme, mais si vous constatez un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, une coloration anormalement foncée des urines ou si vous présentez des nausées et vomissements inexpliqués, **prévenez immédiatement votre médecin.**

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

Pendant les douze premiers mois de traitement, votre médecin demandera des analyses de sang pour surveiller votre fonction hépatique. Si les résultats de ces analyses montrent un problème au niveau de votre foie, vous pourriez être amené à interrompre le traitement par Gilenya.

### **Hypertension**

Etant donné que Gilenya entraîne une légère augmentation de la pression artérielle, votre médecin pourra contrôler régulièrement votre pression artérielle.

### **Problèmes pulmonaires**

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

### **Numération formule sanguine**

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

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

### **Patients âgés**

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

### **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)**

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

### **Carcinome basocellulaire (CBC)**

Un type de cancer cutané appelé carcinome basocellulaire (CBC) a été rapporté chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par Gilenya. Informez votre médecin si vous constatez des nodules cutanés (par exemple nodules brillants et nacrés), taches ou plaies ouvertes qui ne s'atténuent pas au bout de quelques semaines (qui peuvent être des signes de CBC). Avant de débiter Gilenya, un examen dermatologique (examen de la peau) est nécessaire pour vérifier l'absence de nodules cutanés. Votre médecin pratiquera également des examens dermatologiques réguliers pendant votre traitement par Gilenya. Si des problèmes cutanés apparaissent, votre médecin pourra vous orienter vers un dermatologue, qui après consultation pourra décider qu'il est important de vous surveiller régulièrement.

### **Enfants et adolescents**

Gilenya n'est pas destiné aux enfants et adolescents de moins de 18 ans et n'a pas été étudié chez des patients atteints de sclérose en plaques âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Gilenya**

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

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

### **Grossesse et allaitement**

Avant de débiter votre traitement par Gilenya, votre médecin pourra vous demander de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par Gilenya et pendant les deux mois suivant son arrêt en raison du risque d'effets nocifs sur l'enfant à naître. Renseignez-vous auprès de votre médecin sur les méthodes de contraception fiables que vous devriez utiliser pendant le traitement et les deux mois suivant son arrêt.

**Si vous débutez une grossesse sous traitement par Gilenya, arrêtez de prendre le médicament et prévenez immédiatement votre médecin.** Avec votre médecin, vous déciderez quelle est la meilleure option pour vous et votre enfant.

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

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

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

### **3. Comment prendre Gilenya**

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

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

**La posologie est d'une gélule par jour.** Vous devez prendre Gilenya une fois par jour avec un verre d'eau. Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas.

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

Ne dépassez pas la posologie recommandée.

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

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Gilenya, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Si vous avez pris plus de Gilenya que vous n'auriez dû**

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

#### **Si vous oubliez de prendre Gilenya**

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

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

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

#### **Si vous arrêtez de prendre Gilenya**

Vous ne devez pas arrêter de prendre Gilenya ou modifier la posologie sans l'avis de votre médecin.

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

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

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

##### **Certains effets indésirables peuvent être ou devenir graves.**

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

- Toux avec crachats, inconfort dans la poitrine, fièvre (signes d'affections pulmonaires).
- Infection par le virus de l'herpès (zona), avec des symptômes tels que vésicules, brûlure, démangeaisons ou douleur de la peau, typiquement au niveau du haut du corps ou du visage. Les autres symptômes peuvent être une fièvre et une faiblesse aux premiers stades de l'infection, suivies par des sensations d'engourdissement, des démangeaisons ou des plaques rouges avec douleur sévère.
- Rythme cardiaque lent (bradycardie), rythme cardiaque irrégulier.
- Un type de cancer cutané appelé carcinome basocellulaire (CBC) qui apparaît souvent sous forme de nodule nacré, mais qui peut prendre aussi d'autres formes.

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

- Pneumonie, avec des symptômes tels que fièvre, toux, difficultés pour respirer.
- Œdème maculaire (gonflement dans la zone de la vision centrale de la rétine à l'arrière de l'œil), avec des symptômes tels qu'une ombre ou un point noir dans le centre de la vision, une vision trouble, des difficultés pour voir les couleurs ou les détails.
- Réduction des plaquettes sanguines pouvant augmenter le risque de saignements ou de bleus.

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

- Une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Les symptômes peuvent inclure apparition soudaine de maux de tête sévères, une confusion, des convulsions et/ou des troubles de la vision.
- Lymphome (un type de cancer qui atteint le système lymphatique).

Très rares (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10 000) :

- Electrocardiogramme anormal (inversion de l'onde T).

Cas isolés :

- Infections à cryptocoques (un type d'infection fongique, c'est-à-dire causée par un champignon), incluant des méningites à cryptocoques avec symptômes tels que maux de tête accompagnés de raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, et/ou confusion.

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

- Réactions allergiques, comme des signes d'éruption cutanée ou d'urticaire, des gonflements des lèvres, de la langue ou du visage, qui apparaissent le plus souvent le jour où vous commencez votre traitement par Gilenya.
- Risque d'infection rare du cerveau appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les symptômes de LEMP peuvent ressembler à ceux d'une poussée de sclérose en plaques. Des symptômes dont vous pourriez ne pas prendre conscience par vous-même peuvent également survenir tels que des changements d'humeur ou de comportement, des pertes de mémoire et des difficultés à parler et à communiquer. Il pourrait être utile que votre médecin évalue ces symptômes pour éliminer la LEMP. En conséquence, si vous pensez que votre sclérose en plaques s'aggrave ou si vous ou vos proches constatez tout symptôme nouveau ou inhabituel, il est très important que vous en parliez à votre médecin dès que possible.
- Tumeur liée à une infection par le virus humain de l'herpès de type 8 (sarcome de Kaposi).

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

### **Autres effets indésirables**

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

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

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

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

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

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

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

- Troubles des vaisseaux sanguins.
- Troubles du système nerveux.
- Cancer du système lymphatique (lymphome).

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

- Gonflement périphérique.

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Gilenya**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

Ne pas utiliser Gilenya si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Gilenya**

- La substance active est le fingolimod. Chaque gélule contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont :  
Contenu de la gélule : stéarate de magnésium, mannitol.  
Enveloppe de la gélule : oxyde de fer jaune (E172) dioxyde de titane (E171), gélatine.  
Encre d'impression : gomme-laque (E904), alcool anhydre, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, eau purifiée, solution ammoniacale concentrée, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), diméticone.

### **Qu'est ce que Gilenya et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules de Gilenya 0,5 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe opaque jaune vif. L'inscription « FTY0.5 mg » est imprimée à l'encre noire sur la coiffe et deux bandes sont imprimées à l'encre jaune sur le corps.

Gilenya est présenté en boîtes de 7, 28 ou 98 gélules ou en conditionnements multiples de 84 gélules (3 boîtes de 28 gélules). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Royaume-Uni

**Fabricant**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Allemagne

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

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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

#### **ANNEXE IV**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le fingolimod, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

305 cas de thrombopénie (180 graves et 125 non graves) ont été rapportés cumulativement et 80 cas (41 graves et 39 non graves) pendant la période de référence. Sur les 180 cas graves de thrombopénie rapportés cumulativement, le titulaire de l'AMM a identifié 31 cas de grade 4 parmi les cas pour lesquels des résultats de laboratoire étaient disponibles. 24 cas de retrait positif ont été rapportés cumulativement dont 5 nouveaux cas pendant la période du PSUR. 4 cas de réintroduction positive ont été rapportés cumulativement.

3 cas de sarcome de Kaposi ont été rapportés cumulativement 16 mois, 15 mois et 3,5 ans après le début du fingolimod. Un autre cas a été également rapporté après la date de clôture du PSUR, après revue de la littérature sur le traitement par fingolimod. Ces 4 cas ont été confirmés par biopsie et sont apparus après plus d'1 an (16 mois, 15 mois, 3,5 ans et 4 ans) après le début du fingolimod, sans antécédent d'agent immunosuppresseur, avec sérologie négative au VIH. Dans ces 4 cas, il n'y a pas d'autre étiologie rapportée pouvant expliquer le sarcome de Kaposi que l'exposition au fingolimod. Même si le délai d'apparition est court, la chronologie est compatible avec une relation entre le sarcome de Kaposi et le traitement par fingolimod. Il est important de considérer que les professionnels de santé doivent disposer de cette information afin de surveiller leur patient de manière adaptée lors d'un traitement par fingolimod. Ces 4 cas de sarcome de Kaposi représentent déjà un signal. Le sarcome de Kaposi devrait être ajouté au RCP.

En conséquence, au vu des données présentées dans le PSUR revu, le PRAC a considéré que des changements du RCP du médicament contenant le fingolimod étaient justifiés.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fingolimod, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant le fingolimod demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.