

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr GILENYA^{MD}

Gélules de fingolimod

0,25 mg et 0,5 mg de fingolimod
(sous forme de chlorhydrate de fingolimod)

Modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec)
H9S 1A9

Date de préparation :
8 mars 2011

Date de révision :
15 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 242144

GILENYA est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	32
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	42
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	46
SURDOSAGE.....	50
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	50
STABILITÉ ET CONSERVATION	57
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	57
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	58
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	58
ESSAIS CLINIQUES.....	58
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	67
TOXICOLOGIE.....	69
RÉFÉRENCES.....	73
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	75

Pr GILENYA^{MD}

Fingolimod (chlorhydrate de fingolimod)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules / 0,25 mg et 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)	Gélule dosée à 0,5 mg : stéarate de magnésium, mannitol, gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Gélule dosée à 0,25 mg : mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylbétadex, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes : GILENYA^{MD} (fingolimod) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité physique. L'emploi de GILENYA est généralement recommandé chez les patients qui n'ont pas bien répondu à un ou à plusieurs traitements contre la sclérose en plaques ou qui y sont intolérants.

Enfants et adolescents (de 10 à < 18 ans) : GILENYA est indiqué en monothérapie pour le traitement des enfants et des adolescents (âgés de 10 à moins de 18 ans) atteints de sclérose en plaques récurrente, afin de réduire la fréquence des poussées cliniques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage de la posologie).

GILENYA doit seulement être prescrit par un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques, qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité de GILENYA et qui est en mesure de discuter des bienfaits et des risques du traitement avec le patient.

Enfants (< 10 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GILENYA n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 10 ans. GILENYA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 10 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans et plus

ayant participé aux études cliniques sur GILENYA, il est impossible de dire si son innocuité et son efficacité sont différentes chez les personnes âgées par rapport aux patients plus jeunes. Le médecin qui décide de traiter les patients âgés par GILENYA doit tenir compte de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population. Par conséquent, l'administration de GILENYA doit se faire avec prudence, et le patient peut nécessiter une surveillance accrue ou plus fréquente (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au fingolimod ou à toute substance entrant dans la composition de GILENYA (fingolimod) ou du contenant. Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, y compris chez les patients immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex., agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'une maladie (p. ex., syndrome d'immunodéficience).
- Patients atteints d'une infection évolutive grave, y compris une infection bactérienne, fongique ou virale évolutive chronique (p. ex., hépatite, tuberculose).
- Patients atteints de cancers évolutifs connus, à l'exception du carcinome basocellulaire.
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).
- Patients ayant présenté, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles cardiaques suivants : infarctus du myocarde, angine instable, AVC/accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée (commandant l'hospitalisation) ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association.
- Patients en proie à des arythmies graves exigeant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia ou III (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur ou une maladie du sinus, et qui n'ont pas de

cardiostimulateur (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- Patients dont l'intervalle QTc initial est ≥ 500 ms (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Femmes (et adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement, car GILENYA peut être nocif pour le fœtus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vaccination contre la varicelle

De très rares cas d'infection par le virus varicelle-zona (VZV) ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients qui ont reçu GILENYA à la dose recommandée ou à des doses supérieures à celle-ci dans le cadre des essais cliniques. Ces patients avaient suivi une corticothérapie prolongée (durant plus de 5 jours) pour le traitement de poussées de sclérose en plaques pendant qu'ils prenaient GILENYA. Avant d'instaurer un traitement par GILENYA, il faut vérifier si le patient est immunisé contre la varicelle. Si le patient n'a pas d'antécédents de varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé ni de preuve écrite attestant qu'il a reçu toutes les doses du vaccin anti-VZV, on recommande de le soumettre à un dépistage des anticorps anti-VZV avant d'amorcer le traitement par GILENYA. Si les titres sont négatifs, on recommande alors de lui administrer toute la série vaccinale contre la varicelle (s'il n'existe aucune contre-indication) avant d'entreprendre le traitement par GILENYA. Si le patient est vacciné, il faut attendre au moins 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par GILENYA de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections herpétiques).

RÉSUMÉ DES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES À PRENDRE AVANT D'AMORCER LE TRAITEMENT PAR GILENYA ET DURANT CELUI-CI

Veillez consulter les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Appareil cardiovasculaire, Ophtalmologie, Foie/voies biliaires/pancréas, Populations particulières, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et TOXICOLOGIE pour connaître les renseignements complets.

GILENYA doit être utilisé sous la supervision d'un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques et qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité de GILENYA. Tous les patients doivent subir un électrocardiogramme (ECG) avant et 6 heures après la prise de la première dose. Les patients traités par GILENYA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance (mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.

Effets sur le système immunitaire

GILENYA entraîne une réduction du nombre de lymphocytes circulant, qui s'établit à 20-30 % des valeurs initiales, attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et qui peut faire augmenter le risque d'infections.

- Chez les patients qui présentent une infection évolutive grave, attendre la guérison de l'infection avant d'entreprendre le traitement par GILENYA.
- Vérifier la formule sanguine complète avant d'amorcer le traitement si aucun résultat récent (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois ou depuis l'arrêt du traitement antérieur)

n'est disponible.

- Aviser les patients de signaler sans tarder tout symptôme d'infection au cours du traitement et des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci.
- Avant de commencer le traitement, procéder au dépistage des anticorps anti-VZV chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de varicelle ou de vaccination contre la varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé. Si les titres sont négatifs, on recommande que les patients reçoivent le vaccin anti-VZV. Il faut attendre au moins 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par GILENYA de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet.
- L'administration concomitante de GILENYA avec des traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs possibles sur le système immunitaire.

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

L'amorce du traitement par GILENYA entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque et a également été associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, dont des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet spontanément résolutif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Bradyarythmie et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA:

- En raison du risque de graves troubles du rythme cardiaque, GILENYA ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou ont déjà présenté un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire. Pour la même raison, il ne doit pas non plus être administré aux patients qui ont des antécédents de syncope récurrente, de bradycardie symptomatique ou d'allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms chez les femmes adultes, > 460 ms chez les filles de moins de 18 ans ou > 450 ms chez les hommes et les garçons de moins de 18 ans) (voir CONTRE-INDICATIONS) ou encore qui présentent d'importants facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou allongement congénital de l'intervalle QT).
- GILENYA ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension non maîtrisée, ou de l'apnée du sommeil grave et non traitée, car ils pourraient mal réagir à une bradycardie importante (voir CONTRE-INDICATIONS).
- Comme l'administration concomitante de GILENYA et de bêtabloquants, de bloqueurs des canaux calciques bradycardisants ou d'autres agents susceptibles d'abaisser la fréquence cardiaque comporte un risque de bradycardie grave et de bloc cardiaque, et que les observations concernant de telles associations médicamenteuses sont limitées, le traitement par GILENYA ne devrait pas être amorcé chez les patients qui prennent pareils médicaments. Si un traitement par GILENYA est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement.

Surveillance liée à la première dose de fingolimod

- On doit réaliser un électrocardiogramme (ECG) et mesurer la tension artérielle chez tous les patients avant et 6 heures après l'administration de la première dose de fingolimod.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance (mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.
- En présence de symptômes de bradyarythmie ou de bloc auriculo-ventriculaire, il faut prendre le patient en charge de manière appropriée et le surveiller de façon continue

(p. ex., par surveillance électrocardiographique continue) jusqu'à la disparition des symptômes.

- Si une intervention médicamenteuse s'impose pendant la période d'observation consécutive à l'administration de la première dose, on devra poursuivre la surveillance continue (p. ex., par surveillance électrocardiographique continue) jusqu'au lendemain dans un établissement médical et appliquer les mêmes modalités de surveillance que celles liées à la première dose au moment d'administrer la deuxième dose de fingolimod.

Les précautions à prendre lors de l'administration de la première dose s'appliquent également lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 à 0,5 mg.

Il faut également poursuivre la surveillance jusqu'au retour à la normale si :

- la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la première dose est < 45 battements par minute (bpm) chez les adultes, < 55 bpm chez les enfants et les adolescents de 12 ans et plus ou < 60 bpm chez les enfants de 10 à moins de 12 ans, ou est à sa valeur la plus basse; ou
- si l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré ou d'un degré supérieur.

Si l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle un intervalle QTc \geq 500 ms, on doit poursuivre la surveillance jusqu'au lendemain.

Fingolimod peut faire augmenter la tension artérielle. Par conséquent, celle-ci doit être mesurée régulièrement chez tous les patients.

Effets ophtalmologiques

GILENYA peut causer un œdème maculaire s'accompagnant ou non de symptômes.

- Un examen ophtalmique doit être effectué chez tous les patients de 3 à 4 mois après l'amorce du traitement ainsi qu'à n'importe quel moment en présence de troubles visuels.
- Les patients qui ont des antécédents d'uvéïte et les patients atteints de diabète sucré courent un risque accru d'œdème maculaire. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par GILENYA ainsi que des évaluations de suivi régulières durant le traitement.

Effets sur le foie

GILENYA peut causer une élévation des transaminases hépatiques. Des cas de lésions hépatiques significatives sur le plan clinique ont été associés à l'emploi de GILENYA.

- Surveiller les signes et les symptômes de lésion hépatique.
- Mesurer les taux de transaminases et de bilirubine :
 - avant d'entreprendre le traitement si aucun résultat récent (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois) n'est disponible;
 - après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA, en l'absence de

- symptômes;
- immédiatement lorsque des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique apparaissent.
 - Instaurer une surveillance plus fréquente, y compris le dosage du taux de phosphatases alcalines, si le taux de transaminases hépatiques s'élève à plus de 3 fois la plage de référence.
 - Le traitement par GILENYA doit être interrompu si une lésion hépatique est confirmée (taux d'ALAT 5 fois supérieur à la plage de référence ou taux d'ALAT 3 fois supérieur à la plage de référence accompagné d'un taux sérique total de bilirubine 2 fois supérieur à la plage de référence).

Grossesse

- GILENYA est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace.
 - Les femmes et les adolescentes aptes à procréer, leurs parents (ou leurs représentants légaux) et les aidants doivent être informés des risques graves auxquels un fœtus pourrait être exposé et de la nécessité de recourir à une méthode de contraception efficace avant la mise en route et durant le traitement par GILENYA, ainsi qu'au cours des 2 mois suivant l'arrêt de celui-ci.
-

Appareil cardiovasculaire

L'amorce du traitement par GILENYA étant associée à une diminution de la fréquence cardiaque, à une prolongation de l'intervalle PR et à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose de GILENYA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Bradyarythmie; Prolongation de l'intervalle PR et bloc auriculo-ventriculaire; Surveillance en cas de réinstauration du traitement après l'arrêt de celui-ci). Le traitement par GILENYA est en outre associé à une prolongation de l'intervalle QTc (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prolongation de l'intervalle QTc).

Bradyarythmie

Diminution de la fréquence cardiaque

L'amorce du traitement par GILENYA entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque. Après la prise de la première dose, la fréquence cardiaque atteint le creux maximal dans les 6 heures. La fréquence cardiaque revient progressivement à sa valeur initiale après environ 1 mois de traitement ininterrompu (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fréquence et rythme cardiaques). Des fréquences cardiaques inférieures à 40 bpm chez les adultes et à 50 bpm chez les enfants ont été rarement observées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques contrôlés menés chez des

patients atteints de sclérose en plaques, la plupart des cas de bradycardie observés chez les adultes étaient asymptomatiques. Certains patients (0,5 % des patients traités par GILENYA à 0,5 mg et 0,2 % des patients sous placebo) ont toutefois signalé des symptômes d'intensité légère ou modérée, comme une hypotension, des étourdissements, de la fatigue, des palpitations, une dyspnée, une arythmie et/ou une douleur ou un inconfort thoracique, qui se sont résorbés au cours des 24 premières heures du traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Résultats électrocardiographiques et Bradyarythmie; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Fréquence et rythme cardiaques).

Circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA:

Les patients qui présentaient plusieurs troubles cardiovasculaires et/ou facteurs de risque de pareils troubles ont été exclus des essais cliniques sur la sclérose en plaques. Étant donné l'expérience limitée avec GILENYA chez de tels patients et les effets connus du médicament sur la fréquence et la conduction cardiaques, l'administration de GILENYA est déconseillée chez les patients qui présentent les états suivants :

- En raison du risque de graves troubles du rythme cardiaque, GILENYA ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou ont déjà présenté un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire. Pour la même raison, il ne doit pas non plus être administré aux patients qui ont des antécédents de syncope récurrente, de bradycardie symptomatique ou d'allongement significatif de l'intervalle QT ($QT_c > 470$ ms chez les femmes adultes, > 460 ms chez les filles de moins de 18 ans ou > 450 ms chez les hommes et les garçons de moins de 18 ans) (VOIR CONTRE-INDICATIONS) ou encore qui présentent d'importants facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou allongement congénital de l'intervalle QT). Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer la stratégie de surveillance la plus adéquate à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.
- GILENYA ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension non maîtrisée, ou de l'apnée du sommeil grave et non traitée, car ils pourraient mal réagir à une bradycardie importante (voir CONTRE-INDICATIONS). Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients (pourvu qu'il n'y ait pas de contre-indication), un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer la stratégie de surveillance la plus adéquate à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.
- GILENYA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'arythmies qui avaient besoin d'un antiarythmique de la classe Ia (p. ex., quinidine, disopyramide) ou de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques des classes Ia et III ont été associés à des torsades

de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie (voir CONTRE-INDICATIONS).

- On possède une expérience limitée avec GILENYA chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants dont le vérapamil ou le diltiazem, ou d'autres agents qui peuvent abaisser la fréquence cardiaque, notamment l'ivabradine, la digoxine, les inhibiteurs de la cholinestérase ou la pilocarpine. Comme le traitement par GILENYA est initialement associé à une bradycardie (voir Diminution de la fréquence cardiaque), l'administration concomitante de tels agents peut aggraver cette dernière et entraîner un bloc cardiaque. Le traitement par GILENYA ne devrait donc pas être amorcé en concomitance avec de tels agents en raison des effets additifs possibles sur la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Chez les patients qui présentent l'un ou l'autre des états décrits ci-dessus, le traitement ne doit être envisagé que si les bienfaits attendus l'emportent sur les risques connus.

Surveillance liée à la première dose de fingolimod

- On doit réaliser un électrocardiogramme (ECG) et mesurer la tension artérielle chez tous les patients avant et 6 heures après l'administration de la première dose.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance (mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.
- En présence de symptômes de bradyarythmie ou de bloc auriculo-ventriculaire, il faut prendre le patient en charge de manière appropriée et le surveiller de façon continue (p. ex., par une surveillance électrocardiographique continue) jusqu'à la disparition des symptômes.
- Si une intervention médicamenteuse s'impose pendant la période d'observation consécutive à l'administration de la première dose, on devra poursuivre la surveillance continue (p. ex., par une surveillance électrocardiographique continue) jusqu'au lendemain dans un établissement médical et appliquer les mêmes modalités de surveillance que celles liées à la première dose au moment d'administrer la deuxième dose de fingolimod.

Les précautions à prendre lors de l'administration de la première dose s'appliquent également lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 à 0,5 mg.

Il faut également poursuivre la surveillance jusqu'au retour à la normale si :

- la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la première dose est < 45 bpm chez les adultes, < 55 bpm chez les enfants et les adolescents de 12 ans et plus ou < 60 bpm chez les enfants de 10 à moins de 12 ans, ou est à sa valeur la plus basse (laissant croire ainsi

que l'effet pharmacodynamique de GILENYA sur le cœur n'a pas encore atteint son maximum); ou

- si l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré ou d'un degré supérieur.

Si l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle un intervalle QTc ≥ 500 ms, on doit poursuivre la surveillance jusqu'au lendemain.

Prolongation de l'intervalle PR et bloc auriculo-ventriculaire

Au début du traitement par GILENYA, il peut y avoir une prolongation de l'intervalle PR et un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. La prolongation maximale de l'intervalle PR a été observée environ 6 heures après l'administration. Au cours des essais cliniques contrôlés de phase III menés auprès d'adultes, des blocs auriculo-ventriculaires décelés à l'ECG 6 heures après l'administration de la première dose sont survenus chez 4,7 % des patients traités par GILENYA à 0,5 mg et 1,5 % des patients recevant le placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré (blocs de Mobitz de type I) ont été observés à une fréquence de 0,2 % chez les patients sous GILENYA à 0,5 mg et à une fréquence nulle dans le groupe placebo. Lors de la surveillance à l'aide d'un moniteur Holter, des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré de Mobitz de type I (périodes de Wenckebach) ont été relevés chez 3,4 % des patients recevant GILENYA à 0,5 mg et 2 % des patients sous placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires de type 2/1 ont été signalés chez 1,7 % des patients traités par GILENYA à 0,5 mg, mais chez aucun patient recevant le placebo. En général, les troubles de la conduction étaient passagers et asymptomatiques, et ils se sont résorbés au cours des 24 premières heures du traitement. Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif ont été signalés après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Résultats électrocardiographiques et Bradyarythmie; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fréquence et rythme cardiaques).

Surveillance en cas de réinstauration du traitement après l'arrêt de celui-ci

Si, passé le premier mois, le traitement par fingolimod est repris après une interruption de plus de 2 semaines, ses effets sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire pourraient se produire de nouveau; il faut donc prendre les mêmes précautions que lors de l'administration de la toute première dose (soit surveiller le patient durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose). Il est recommandé de faire de même si l'on interrompt la prise du médicament pendant une journée ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement, ou si le traitement est repris après plus de 7 jours d'interruption au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine.

Prolongation de l'intervalle QTc

GILENYA est associé à une prolongation de l'intervalle QTc (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Résultats électrocardiographiques; INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Appareil cardiovasculaire).

Dans le cadre d'une étude approfondie portant sur l'intervalle QT, le traitement par le fingolimod (dose de 1,25 mg ou de 2,5 mg), dont la concentration avait atteint l'état d'équilibre et dont l'effet chronotrope négatif était encore présent, a entraîné une prolongation de l'intervalle QT corrigé; l'extrême supérieur de l'intervalle de confiance à 90 % était $\leq 13,0$ ms. Lors des études menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques, on n'a pas noté d'effets d'importance clinique sur la prolongation de l'intervalle QTc. Cependant, les patients exposés à un risque de prolongation de l'intervalle QT étaient exclus des études cliniques.

Comme le traitement par GILENYA entraîne initialement une diminution de la fréquence cardiaque et, par conséquent, un allongement de l'intervalle QT, GILENYA ne doit pas être administré aux patients qui présentent un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms chez les femmes adultes, > 460 ms chez les filles de moins de 18 ans ou > 450 ms chez les hommes et les garçons de moins de 18 ans) ou d'importants facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou allongement congénital de l'intervalle QT). Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.

GILENYA n'a pas été étudié chez des patients traités à l'aide d'agents qui allongent l'intervalle QT. Comme on s'attend à ce que le risque de prolongation de l'intervalle QT soit plus élevé chez les patients qui prennent un traitement concomitant par un autre médicament qui prolonge l'intervalle QT, l'emploi simultané de GILENYA avec de tels médicaments doit être évité. Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.

On soupçonne un bon nombre des médicaments qui allongent l'intervalle QTc d'augmenter le risque d'une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe : la torsade de pointes. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou des convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque.

Effets sur la tension artérielle

Dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, les sujets traités par GILENYA à 0,5 mg ont présenté une augmentation moyenne d'environ 2 mmHg de la tension artérielle systolique et d'environ 1 mmHg de la tension artérielle diastolique, augmentation qui s'est manifestée environ 1 mois après le début du traitement et a persisté avec un traitement continu. Au cours des études contrôlées auxquelles participaient des patients adultes atteints de sclérose en plaques, dont 854 ont reçu GILENYA à 0,5 mg et 511, un

placebo, une hypertension considérée comme étant une réaction indésirable a été signalée chez 5 % des patients du groupe GILENYA et 3 % des patients du groupe placebo. Il faut surveiller la tension artérielle pendant le traitement par GILENYA.

Système immunitaire

Infections

L'un des principaux effets pharmacodynamiques de GILENYA consiste en une réduction liée à la dose du nombre de lymphocytes périphériques, qui s'établit à 20-30 % des valeurs initiales. Cet effet est attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Comme l'élimination du fingolimod peut prendre jusqu'à 2 mois après l'abandon du traitement par GILENYA, le retour du nombre de lymphocytes périphériques aux valeurs de départ se fait de façon graduelle (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). GILENYA peut, du coup, accroître le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES) en cours de traitement et durant les 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci. Il faut donc demeurer à l'affût de la survenue d'infections durant cette période.

GILENYA est contre-indiqué chez les patients qui sont exposés à un risque accru d'infections opportunistes et chez ceux qui sont atteints d'une infection évolutive grave, y compris une infection bactérienne, fongique ou virale évolutive chronique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les précautions ci-dessous doivent être prises avant l'amorce du traitement par GILENYA et durant celui-ci.

- Réaliser une formule sanguine complète (FSC) avant d'entreprendre le traitement, si le patient n'en a subi aucune récemment (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois ou depuis l'arrêt du traitement antérieur). Il ne faut pas entreprendre le traitement par GILENYA si la numération des lymphocytes se situe constamment sous la limite de la normale.
- Ne pas amorcer le traitement en présence de signes et de symptômes d'infection bactérienne, fongique ou virale évolutive grave. Aviser le patient de signaler sans tarder tout signe ou symptôme évocateur d'une infection, au cours du traitement et des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci, dans le but de faciliter un diagnostic précoce et d'amorcer rapidement les traitements appropriés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils à offrir aux patients).
- Procéder au dépistage des anticorps anti-VZV. Avant d'instaurer un traitement par GILENYA, il faut vérifier si le patient est immunisé contre la varicelle. Si le patient n'a pas d'antécédents de varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé ni de preuve écrite attestant qu'il a reçu toutes les doses du vaccin anti-VZV, on recommande de le soumettre à un dépistage des anticorps anti-VZV avant d'amorcer le traitement par GILENYA. Si les titres sont négatifs, on conseille alors de lui administrer toute la série vaccinale contre la varicelle (s'il n'existe aucune contre-indication) avant d'entreprendre le

traitement par GILENYA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Chez le patient qui doit être vacciné, l'amorce du traitement par GILENYA doit être retardée jusqu'à ce qu'il se soit écoulé 1 mois après l'inoculation du vaccin, cela afin de laisser le temps au vaccin d'exercer son plein effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccination contre le virus varicelle-zona et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccination).

Dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo de 24 mois menée auprès de patients adultes atteints de sclérose en plaques, le taux global d'infections (72 %) et le taux d'infections graves (2 %) dans le groupe traité par la dose de 0,5 mg étaient semblables aux taux notés dans le groupe placebo. Cela dit, les bronchites et les pneumonies ont été plus fréquentes dans le groupe GILENYA que dans le groupe placebo (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Le médecin doit informer le patient de la possibilité d'une augmentation du risque d'infections et de la nécessité de demeurer vigilant durant le traitement par GILENYA et après l'arrêt de celui-ci afin de déceler les signes d'infection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement). En cas d'apparition d'une infection grave, il faut envisager d'interrompre l'administration de GILENYA et réévaluer les risques et les bienfaits du traitement avant de le réinstaurer.

Infections herpétiques

Deux patients adultes sont décédés d'une infection herpétique lors d'essais cliniques contrôlés. L'un des cas était imputable à une primo-infection disséminée par le virus varicelle-zona (VZV) et l'autre, à une encéphalite herpétique. Les patients étaient tous deux sous traitement par le fingolimod à la dose de 1,25 mg (supérieure à la dose recommandée, soit 0,5 mg), durant lequel ils avaient reçu une corticothérapie prolongée (durant plus de 5 jours) car on soupçonnait la survenue de poussées de sclérose en plaques.

Des infections disséminées à risque mortel, causées par le virus de l'herpès simplex et le VZV (y compris des cas d'encéphalite et d'insuffisance polyviscérale), ont été signalées pendant la prise de GILENYA à 0,5 mg depuis la commercialisation du produit. L'une d'elles, un cas de réactivation disséminée du VZV chez un patient recevant également une corticothérapie prolongée, s'est révélée fatale.

Le médecin traitant doit demeurer à l'affût de tout symptôme pouvant évoquer une infection herpétique grave. Advenant une poussée atypique de sclérose en plaques ou une insuffisance polyviscérale chez un patient traité par GILENYA, le processus de diagnostic différentiel doit inclure une infection herpétique disséminée. Si la présence d'une telle infection est objectivée, il est recommandé de cesser l'administration de GILENYA et d'instaurer un traitement antiviral, conformément aux lignes directrices en vigueur.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains se sont révélés mortels, ont été signalés après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS

INDÉSIRABLES). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus JC qui ne touche habituellement que les personnes immunodéprimées; elle peut causer la mort ou entraîner une grave invalidité. Certains des cas rapportés sont survenus chez des patients qui n'avaient jamais été traités par le natalizumab, un agent reconnu pour causer la LEMP, et qui n'avaient jamais reçu (ou ne recevaient pas à ce moment-là) d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs. La plupart des patients touchés ne présentaient pas non plus d'affections concomitantes générales causant une dépression du système immunitaire. Ces cas de LEMP sont survenus après environ 2 ou 3 ans de traitement. Le risque estimé semble augmenter suivant l'exposition cumulative de GILENYA au fil du temps. Le taux d'incidence de la LEMP semble plus élevé chez les patients du Japon; on ignore actuellement pour quelles raisons.

Les médecins doivent être à l'affût des symptômes cliniques ou des résultats d'IRM pouvant évoquer une LEMP. Si on soupçonne la présence d'une LEMP, le traitement par GILENYA doit être interrompu jusqu'à ce qu'on ait exclu cette éventualité. Les symptômes habituellement associés à la LEMP sont variés, évoluent au fil des jours et des semaines, et comprennent l'affaiblissement progressif d'un côté du corps ou la maladresse touchant les membres, les troubles de la vue ainsi que l'altération de la pensée, de la mémoire et de l'orientation pouvant entraîner de la confusion et une modification de la personnalité.

Les résultats d'IRM évoquant une LEMP peuvent témoigner de la présence de la maladie avant même l'apparition de signes et de symptômes cliniques. Des cas de LEMP, diagnostiqués à la lumière des résultats d'IRM et de la découverte d'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien en l'absence de signes ou de symptômes cliniques propres à la LEMP, ont été rapportés chez des patients qui recevaient des médicaments contre la SEP reconnus pour causer la LEMP, y compris GILENYA. Un grand nombre de ces patients ont par la suite commencé à présenter des symptômes de LEMP. Par conséquent, le recours à l'IRM peut s'avérer utile pour surveiller l'apparition de signes susceptibles de correspondre à ceux d'une LEMP, et toute observation suspecte devrait commander des examens poussés afin de permettre un diagnostic précoce de la LEMP, le cas échéant. Des résultats d'IRM récents doivent être disponibles avant la mise en route d'un traitement par GILENYA. Dans le cadre d'un examen d'IRM usuel (réalisé conformément aux recommandations en vigueur aux échelles locale et nationale), les médecins doivent être à l'affût de lésions pouvant évoquer une LEMP. De plus faibles taux de mortalité et de morbidité associés à la LEMP ont été observés après l'arrêt d'un autre médicament contre la SEP reconnu pour causer la LEMP chez les patients atteints d'une LEMP initialement asymptomatique comparativement aux patients atteints qui eux, affichaient des signes et des symptômes cliniques caractéristiques de la maladie au moment du diagnostic. On ignore si ces écarts sont attribuables au dépistage précoce de la LEMP et à l'arrêt du traitement contre la SEP ou à des différences propres à la maladie chez ces patients.

Méningite cryptococcique

Des cas de méningite cryptococcique ont été signalés après la commercialisation du produit. En général, l'infection s'est déclarée après environ 2 ou 3 ans de traitement, mais elle peut survenir avant. On ignore le lien entre le risque d'infection cryptococcique et la durée du traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Certains cas de méningite cryptococcique ont été mortels. Les

patients qui présentent des signes et des symptômes évocateurs d'une méningite cryptococcique doivent subir une évaluation diagnostique sans délai et être soumis au traitement approprié si la présence d'une infection est confirmée.

Virus du papillome humain

Des infections par le virus du papillome humain (VPH), y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par GILENYA après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Compte tenu des propriétés immunosuppressives du fingolimod, il faut envisager de vacciner les patients contre le VPH avant le début de leur traitement par GILENYA, selon les recommandations en vigueur en matière de vaccination. Il est aussi recommandé de procéder au dépistage du cancer, notamment au moyen du test Pap, conformément aux normes thérapeutiques.

Vaccination

- L'administration de vaccins vivants atténués durant le traitement par GILENYA ou au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci n'est pas recommandée, étant donné le risque d'infection par le vaccin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections).
- La vaccination peut être moins efficace durant le traitement par GILENYA et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Système immunitaire).
- En l'absence de contre-indication, l'administration de toute la série vaccinale contre la varicelle est recommandée avant d'entreprendre le traitement par GILENYA chez les patients dont le dépistage des IgG anti-VZV est négatif en raison de l'absence de vaccination ou d'exposition antérieure au virus. Il faut attendre 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par GILENYA de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Vaccination contre le virus varicelle-zona).
- Les recommandations en matière d'immunisation chez l'adulte du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) (administration systématique et groupes à risque particuliers) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-fra.php>) et des infectiologues locaux doivent être prises en considération lors de l'évaluation de la nécessité de procéder à l'administration d'autres vaccins avant le début du traitement par GILENYA et pendant celui-ci.

Pour ce qui est de la vaccination chez les enfants et les adolescents, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents (de 10 à < 18 ans).

Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par GILENYA, le médecin et le patient doivent savoir que le fingolimod demeure dans le sang et continue d'avoir des effets pharmacodynamiques, comme une diminution du nombre de lymphocytes, pendant une durée pouvant atteindre 2 mois après la prise de la dernière dose. Le nombre de lymphocytes revient généralement dans les limites de la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Système immunitaire). Le médecin doit informer ses patients de la possibilité d'une augmentation du risque d'infections et de la nécessité de surveiller l'apparition de signes d'infection jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA.

En raison des effets pharmacodynamiques continus du fingolimod, l'amorce d'autres traitements au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement par GILENYA doit être effectuée avec les mêmes précautions que le traitement concomitant par GILENYA. L'administration d'immunosuppresseurs peu après l'arrêt de GILENYA peut avoir des effets additifs sur le système immunitaire et commande la prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt de GILENYA.)

Traitement antérieur ou concomitant par des antinéoplasiques, des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

L'administration concomitante de GILENYA avec des traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs possibles sur le système immunitaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). C'est également pour cette raison que la prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec des corticostéroïdes et que le médecin devra se fier à son jugement clinique pour prendre certaines décisions concernant la posologie et la durée de la corticothérapie. Durant les essais cliniques de phase III, l'administration concomitante d'une corticothérapie de courte durée (durée maximale de 5 jours selon le protocole) n'a pas augmenté le taux global d'infections chez les patients traités par le fingolimod comparativement aux patients sous placebo.

Avant de remplacer d'autres traitements de fond procurant des effets immunosuppresseurs ou immunomodulateurs par GILENYA ou l'inverse, il convient de prendre en compte la demi-vie et le mode d'action de GILENYA pour éviter les effets additifs possibles sur le système immunitaire et réduire au minimum le risque de réactivation de la maladie. Avant d'amorcer ~~tout~~ nouveau traitement, on doit avoir accès aux résultats d'une formule sanguine complète récente afin de s'assurer que les effets immunitaires (p. ex., cytopénie) du traitement antérieur ont été résolus.

Interféron bêta, acétate de glatiramère ou fumarate de diméthyle

En général, on peut entreprendre le traitement par GILENYA immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta, d'acétate de glatiramère ou de fumarate de diméthyle, à

condition que les effets de ces traitements sur le système immunitaire (p. ex, cytopénie) aient été résolus.

Natalizumab ou tériflunomide

L'élimination du natalizumab peut prendre habituellement de 2 à 3 mois à la suite de l'arrêt du traitement. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut prendre plusieurs mois (8 mois en moyenne), voire jusqu'à 2 ans. En raison de la longue demi-vie du natalizumab et du tériflunomide, la prudence est de mise en ce qui a trait à la possibilité d'effets additifs sur le système immunitaire lorsqu'on substitue GILENYA à ces traitements. On recommande donc d'évaluer chez chaque patient quel est le moment adéquat pour amorcer le traitement par GILENYA.

Alemtuzumab

En raison des caractéristiques et de la durée de l'effet immunosuppresseur de l'alemtuzumab décrits dans la monographie de produit, il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement par GILENYA après le retrait de l'alemtuzumab, à moins que les bienfaits du traitement par GILENYA l'emportent nettement sur les risques observés chez chaque patient.

Fonction hématologique

Des cas isolés d'anémie hémolytique auto-immune et de thrombocytopénie, y compris avec purpura, dont on soupçonne un lien avec GILENYA ont été observés dans le cadre de la pharmacovigilance. Si un patient présente des symptômes d'anémie ou de thrombocytopénie, confirmer le diagnostic au moyen d'épreuves de laboratoire adéquats. Si le diagnostic est confirmé, procéder sans délai à une intervention médicale adéquate et envisager l'arrêt du traitement par GILENYA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Foie/voies biliaires/pancréas

Fonction hépatique

Des signes de lésion hépatique, y compris une élévation marquée des taux sériques d'enzymes hépatiques, principalement l'alanine aminotransférase (ALAT), et une élévation du taux sérique total de bilirubine, ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques ayant été traités par GILENYA. Ces cas se sont produits peu de temps après le début du traitement, de même qu'à la suite d'un emploi prolongé. Des cas de lésions hépatiques significatives sur le plan clinique et d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe de foie ont également été signalés après la commercialisation du produit. Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, 8 % des patients adultes traités par GILENYA à 0,5 mg et 2 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une élévation du taux d'ALAT atteignant au moins 3 fois la limite supérieure de la normale. Des augmentations 5 fois supérieures à la limite de la normale sont survenues chez 2 % des patients sous GILENYA à 0,5 mg et chez 1 % des patients sous placebo. Durant les essais cliniques, le traitement par GILENYA était abandonné en présence d'élévations dépassant 5 fois la limite de la normale. Une récurrence de la hausse du taux d'ALAT survenue par suite de la réintroduction de GILENYA chez certains patients évoque un lien avec le fingolimod. La majorité des élévations sont survenues dans les 6 à 9 mois qui ont suivi le début du traitement, et les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale environ 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Anomalies des épreuves sanguines et biologiques – Fonction hépatique**).

Il faut disposer de résultats récents (moins de 6 mois) d'un dosage des taux de transaminases et de bilirubine chez tous les patients avant l'amorce du traitement par GILENYA.

En cours de traitement par GILENYA, il faut surveiller les signes et les symptômes de lésion hépatique, comme des vomissements inexpliqués, des douleurs abdominales, une fatigue, une

anorexie ou encore un ictère ou une urine foncée. Une évaluation des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doit être réalisée sans délai en présence de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique; de même qu'après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA. Si les taux de transaminases sériques dépassent de 3 fois la limite supérieure de la normale, la surveillance des enzymes hépatiques doit être effectuée plus fréquemment et doit comprendre le dosage des taux sériques de phosphatases alcalines. Si des analyses répétées confirment des taux de transaminases hépatiques 5 fois supérieurs à la limite de la normale, ou si le patient présente un taux d'ALAT plus de 3 fois supérieur à la plage de référence accompagné d'un taux sérique total de bilirubine plus de 2 fois supérieur à la plage de référence, le traitement par GILENYA doit être interrompu. Le traitement ne pourra être repris si on ne peut attribuer la présence des signes et des symptômes à une autre cause plausible, étant donné que le patient est exposé à un risque de lésion hépatique grave d'origine médicamenteuse (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Anomalies des épreuves sanguines et biologiques – Fonction hépatique).

Les patients qui présentent une maladie hépatique préexistante doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite, car ils sont exposés à un risque accru d'élévation des taux d'enzymes hépatiques au cours du traitement par GILENYA. GILENYA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

Néoplasmes

Les patients traités par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs peuvent présenter un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment celles de la peau.

Lymphomes

Des cas de lymphomes, surtout des lymphomes non hodgkiniens, y compris des lymphomes à cellules T, des lymphomes à cellules B et des lymphomes du système nerveux central, ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation de GILENYA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les cas rapportés étaient de nature hétérogène. L'incidence des cas de lymphomes (à cellules B ou à cellules T) était plus élevée durant les essais cliniques que ce à quoi on s'attend dans la population générale. Des cas de lymphome T cutané (y compris de mycose fongicoïde) ont été signalés chez des patients traités par GILENYA depuis la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Carcinomes basocellulaires et autres néoplasmes cutanés

Des cas de carcinome basocellulaire et d'autres néoplasmes cutanés, y compris le mélanome malin, le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules de Merkel et le sarcome de Kaposi, ont été signalés chez des patients traités par GILENYA (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Chez les patients traités par GILENYA, on recommande la surveillance étroite de la survenue de néoplasmes cutanés. Patients et professionnels de la santé doivent demeurer à l'affût de toute lésion cutanée suspecte avant l'amorce du traitement par GILENYA et de façon régulière durant

celui-ci, en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané. La détection d'une telle lésion commande une évaluation immédiate.

En raison du risque de tumeur cutanée maligne, il faut conseiller aux patients traités par GILENYA de se protéger du soleil et des rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire ayant un facteur de protection élevé. Les patients traités par GILENYA ne doivent pas recevoir en concomitance une photothérapie par rayonnement UVB ou une puvathérapie (photochimiothérapie).

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients adultes traités par GILENYA (dose de 0,5 mg) dans le contexte des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les symptômes signalés, mentionnons l'apparition soudaine de céphalées intenses, les nausées, les vomissements, l'altération de l'état mental, les troubles visuels et les convulsions; des cas d'état de mal épileptique ont également été recensés en présence d'un SEPR. En général, les symptômes du SEPR sont réversibles; cela dit, ils peuvent évoluer vers un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou une hémorragie cérébrale. Si l'on ne procède pas dans les meilleurs délais au diagnostic et au traitement du SEPR, le patient risque de garder des séquelles neurologiques permanentes. Si l'on soupçonne un SEPR, il faut abandonner le traitement par GILENYA.

Lésions pseudotumorales

Des cas de lésions pseudotumorales associées à une poussée de SEP ont été signalés après la commercialisation du médicament. En cas de poussée grave, un examen d'IRM doit être effectué pour exclure la présence de lésions pseudotumorales. Le médecin doit envisager l'arrêt du traitement par GILENYA au cas par cas en tenant compte des bienfaits et des risques pour chaque patient.

Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt de GILENYA

Une forte aggravation de l'incapacité accompagnée de multiples nouvelles lésions visibles à l'IRM a été signalée après l'arrêt du traitement par GILENYA après la commercialisation du médicament. Dans la plupart des cas qui ont été signalés, l'état fonctionnel des patients n'est pas revenu à ce qu'il était avant l'arrêt du traitement par GILENYA. L'aggravation de l'incapacité a généralement été observée dans les 12 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement par GILENYA, mais a également été rapportée jusqu'à 24 semaines et même au-delà après l'abandon de GILENYA. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on met fin au traitement par GILENYA. Il importe de surveiller toute augmentation de l'activité de la maladie et toute forte aggravation de l'incapacité chez les patients qui ont cessé de prendre GILENYA et d'instaurer le traitement qui s'impose, au besoin.

Convulsions

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de GILENYA aux patients qui présentent des troubles convulsifs. Dans le cadre des études pivots menées chez des adultes, des enfants et des adolescents, des cas de convulsions ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le fingolimod que chez leurs témoins respectifs (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques [enfants et adolescents]). On ignore si ces manifestations étaient liées aux effets de la SEP seule, à GILENYA, ou à l'association des deux.

Ophtalmologie

Œdème maculaire

Un œdème maculaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Œdème maculaire) accompagné ou non de symptômes visuels a été signalé chez 0,4 % des patients adultes traités par GILENYA à 0,5 mg, comparativement à 0,1 % des patients recevant le placebo. L'œdème maculaire a été diagnostiqué principalement au cours des 3 ou 4 premiers mois du traitement. Certains patients ont présenté une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres n'avaient aucun symptôme et ont reçu leur diagnostic à la suite d'un examen ophtalmologique de routine. L'œdème maculaire s'est généralement atténué ou résorbé avec ou sans traitement après l'arrêt de la prise du médicament, mais certains patients présentaient toujours une perte résiduelle de l'acuité visuelle après la guérison. Durant les essais cliniques, le traitement par GILENYA a été arrêté en cas d'apparition d'un œdème maculaire et n'a pas été repris après la résorption de cet effet indésirable.

Une évaluation ophtalmologique est recommandée de 3 à 4 mois après le début du traitement. Si le patient signale des troubles visuels à n'importe quel moment durant le traitement par GILENYA, une évaluation du fond de l'œil, y compris de la macula, doit être effectuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils à offrir aux patients).

Il est recommandé d'interrompre le traitement par GILENYA chez les patients qui présentent un œdème maculaire. La poursuite du traitement chez les patients qui présentent un œdème maculaire n'a pas été évaluée. La décision de réinstaurer ou non le traitement après la guérison de l'œdème maculaire doit être prise à la lumière des bienfaits et des risques possibles chez chaque patient.

Œdème maculaire chez les patients qui ont des antécédents d'uvéïte ou de diabète sucré

Les patients qui ont des antécédents d'uvéïte et les patients atteints de diabète sucré courent un risque accru d'œdème maculaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Œdème maculaire). Les patients atteints de sclérose en plaques et d'un diabète sucré concomitant étaient exclus des essais cliniques sur GILENYA. Lors d'autres études sur GILENYA au cours desquelles des

patients atteints de diabète ont participé, le taux d'œdème maculaire était de plusieurs fois supérieur chez les patients diabétiques, comparativement aux patients non-diabétiques, et l'affection est survenue 2 fois plus souvent chez les patients traités par GILENYA (diabétiques et non-diabétiques) que chez les patients qui ont reçu le traitement de référence.

Chez les patients atteints de sclérose en plaques qui sont diabétiques ou qui ont des antécédents d'uvéïte, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par GILENYA, puis 3 ou 4 mois suivant l'instauration du traitement, ainsi que des évaluations de suivi régulières durant le traitement.

Appareil respiratoire

Une réduction liée à la dose du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) a été observée chez les patients traités par GILENYA dès le premier mois suivant l'amorce du traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Appareil respiratoire). Les variations du VEMS semblent réversibles après l'arrêt du traitement. Cependant, trop peu de données sont disponibles pour établir la réversibilité de la diminution de la DLCO après l'arrêt du traitement.

Une évaluation de la fonction respiratoire par spirométrie ainsi qu'une mesure de la DLCO doivent être réalisées au cours du traitement par GILENYA, selon les besoins cliniques.

Les patients atteints de sclérose en plaques dont la fonction respiratoire était altérée (p. ex., fibrose pulmonaire, diagnostic de maladie pulmonaire évolutive, résultats anormaux aux épreuves de la fonction respiratoire) étaient exclus des essais cliniques sur GILENYA.

GILENYA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie respiratoire grave, d'une fibrose pulmonaire, d'asthme modéré à grave ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fonction respiratoire).

Métabolisme

Cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides

Le traitement par GILENYA provoque une augmentation des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Cholestérol et triglycérides). Il faut tenir compte de ces observations lors de l'administration de GILENYA chez les patients atteints d'hyperlipidémie, d'athérosclérose ou de maladie cardiaque ischémique préexistante.

Troubles psychiatriques

Dépression et idées suicidaires

Dans le cadre de l'essai contrôlé mené chez des enfants et des adolescents, les cas d'humeur

dépressive et de dépression ont été plus fréquents chez les patients sous fingolimod que chez ceux sous interféron bêta-1a. On sait que la dépression et les idées suicidaires apparaissent à une fréquence accrue chez les personnes atteintes de SEP. Aucun lien n'a cependant été établi entre la survenue d'une dépression et/ou d'idées suicidaires et l'emploi de GILENYA dans cette population. Les patients traités par GILENYA, de même que leurs familles et leurs aidants, doivent surveiller l'apparition de tout symptôme de dépression ou d'idées suicidaires et, le cas échéant, en aviser immédiatement les professionnels de la santé aux fins d'une évaluation dans les plus brefs délais.

Fonction sexuelle/reproduction

Travail et accouchement

Il n'existe aucune donnée relative aux effets du fingolimod sur le travail et l'accouchement.

Infertilité

Selon les données issues d'études précliniques, le fingolimod ne semble pas augmenter le risque de diminution de la fertilité.

Toxicité pour la reproduction féminine

D'après des données recueillies chez l'animal, GILENYA a un potentiel tératogène (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Femmes enceintes).

Toxicité pour la reproduction masculine

Les données disponibles ne semblent pas indiquer que GILENYA serait associé à un risque accru de toxicité fœtale d'origine paternelle.

Populations particulières

Femmes aptes à procréer / Contraception : GILENYA est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, un test de grossesse négatif est exigé avant l'instauration du traitement chez les femmes aptes à procréer, et ces dernières doivent être informées des risques graves auxquels un fœtus serait exposé durant le traitement par GILENYA. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par GILENYA et au cours des 2 mois suivant l'arrêt de celui-ci, car il faut environ 2 mois pour éliminer le fingolimod de l'organisme après l'arrêt du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Système

immunitaire). Les patientes qui tombent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé.

Femmes enceintes : GILENYA est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS). Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte.

Les données disponibles chez l'humain (données de pharmacovigilance et registre des grossesses) semblent indiquer que l'emploi de GILENYA est associé à un risque accru de malformations congénitales importantes globales (environ 5 %) lorsqu'il est administré durant la grossesse par rapport à la prévalence observée dans la population générale (2 à 4 %).

Les caractéristiques des malformations signalées lors de l'emploi de GILENYA sont semblables à celles observées dans la population générale. Cependant, une prévalence accrue des malformations importantes ci-dessous a été observée :

- les cardiopathies congénitales, comme les communications interauriculaires et interventriculaires et la tétralogie de Fallot;
- les anomalies rénales;
- les anomalies musculosquelettiques.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par GILENYA, ce dernier doit être interrompu.

Le traitement par GILENYA doit être interrompu 2 mois avant une grossesse planifiée. Les femmes doivent recevoir des conseils médicaux quant aux risques d'effets néfastes du traitement sur le développement fœtal et être soumises à un examen de suivi (p. ex., échographie). En outre, la possibilité d'une exacerbation grave de la maladie doit être prise en compte chez les femmes qui cessent d'utiliser GYLENYA en raison ou en prévision d'une grossesse; les patientes doivent consulter leur médecin pour discuter d'autres options de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reprise de l'activité de la maladie [rebond] et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt de GILENYA et Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement).

Lors d'études menées chez l'animal, l'administration de fingolimod durant la gestation s'est révélée toxique pour la reproduction, entraînant entre autres la perte du fœtus et des effets tératogènes. Suivant l'administration orale de fingolimod à des rates gravides pendant l'organogenèse, on a observé une augmentation des malformations fœtales et de mortalité embryofœtale aux doses correspondant à une exposition au moins 2 fois supérieure à celle que produit la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain. Les malformations viscérales les plus courantes chez les rats comprenaient la persistance du tronc artériel commun et la communication interventriculaire. Suivant l'administration orale de fingolimod à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a noté une augmentation de la mortalité embryofœtale et un retard de la croissance des fœtus à des doses produisant une exposition comparable à celle qu'on observe chez l'humain avec la dose recommandée de 0,5 mg (voir TOXICOLOGIE).

Registre d'exposition durant la grossesse : On a créé un registre pour surveiller l'issue de la grossesse des femmes enceintes exposées à GILENYA. Si une patiente tombe enceinte lorsqu'elle prend GILENYA, on encourage les médecins à signaler cet événement en communiquant avec le registre des grossesses de GILENYA au 1-855-788-5333 ou en ligne au www.gilenyapregnancyregistry.com.

Femmes qui allaitent : Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités durant la lactation. On ne dispose d'aucune donnée quant aux effets de GILENYA sur la production de lait, ni sur les effets qu'il pourrait avoir chez l'enfant allaité. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, et que le fingolimod peut avoir de graves effets indésirables chez les nourrissons, les femmes qui prennent GILENYA ne doivent pas allaiter.

Insuffisance hépatique : L'emploi de GILENYA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; voir CONTRE-INDICATIONS). Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit requis chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut faire preuve de prudence lors de l'amorce du traitement par GILENYA chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

Les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante ont été exclus des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques. On ignore donc si ces patients sont exposés à un risque accru d'obtenir des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique ou encore de présenter des lésions hépatiques de gravité accrue ou d'autres effets indésirables durant le traitement par GILENYA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas).

Insuffisance rénale : Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de l'utilisation de GILENYA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

Enfants et adolescents (de 10 à < 18 ans) : On recommande que les enfants et les adolescents reçoivent tous les vaccins prévus, conformément aux lignes directrices en vigueur, avant d'amorcer un traitement par GILENYA.

Enfants (< 10 ans) : L'innocuité et l'efficacité de GILENYA n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 10 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur GILENYA ne comptaient pas un nombre suffisant de personnes de 65 ans et plus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament dans ce groupe d'âge. En raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population, il faut faire preuve de prudence lors de

l'administration de GILENYA, et une surveillance accrue ou plus fréquente du patient âgé peut être nécessaire (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Conseils à offrir aux patients

Des renseignements destinés au consommateur sont inclus dans l'emballage de GILENYA remis au patient. Le médecin et/ou le pharmacien doit également transmettre l'information suivante aux patients traités par GILENYA :

1. Généralités

Résumer les bienfaits et les risques potentiels associés au traitement par GILENYA.

Dire au patient de prendre GILENYA 1 fois par jour, comme prescrit, et de ne pas cesser la prise de GILENYA sans en avoir d'abord discuté avec le médecin qui lui a prescrit le médicament.

2. Effets cardiovasculaires liés à la prise de la première dose et surveillance

Aviser le patient que l'amorce du traitement par fingolimod entraîne une baisse de la fréquence cardiaque. Informer le patient que sa fréquence cardiaque et sa tension artérielle devront faire l'objet d'une surveillance au cabinet du médecin ou dans un autre établissement médical durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose, et qu'un ECG sera réalisé avant l'amorce du traitement ainsi qu'au terme de la période de surveillance de 6 heures. Informer aussi le patient qu'advenant que les résultats électrocardiographiques soient anormaux, que sa fréquence cardiaque soit très lente au terme des 6 heures d'observation ou que des symptômes de bradyarythmie se manifestent, la surveillance devra se prolonger, possiblement jusqu'au lendemain, jusqu'au retour à la normale. Les symptômes de bradyarythmie peuvent comprendre les étourdissements ou les palpitations. Si le traitement par fingolimod est interrompu pendant plus de 2 semaines, des effets comparables à ceux observés lors de la l'amorce du traitement peuvent survenir. Par conséquent, au moment de la réinstauration du traitement, le patient devra faire l'objet d'une surveillance durant au moins 6 heures et subir des évaluations périodiques de la fréquence cardiaque.

3. Risque d'infections

Dire au patient qu'il pourrait être plus susceptible de contracter des infections durant le traitement par GILENYA et qu'il doit communiquer avec son médecin s'il présente des symptômes d'infection. Il faut aviser le patient des effets additifs possibles sur le système immunitaire advenant la nécessité d'administrer une corticothérapie. L'inoculation de certains vaccins doit être évitée durant le traitement par GILENYA et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci. On recommande au patient qui n'a jamais contracté la varicelle ou qui n'a jamais été vacciné contre la maladie de recevoir le vaccin contre la varicelle avant d'entreprendre le traitement par GILENYA.

4. Hausse de la tension artérielle

Aviser le patient de la possibilité de survenue d'une augmentation de la tension artérielle durant le traitement prolongé par GILENYA et de la nécessité d'une surveillance régulière de la tension artérielle.

5. Lésion hépatique et élévation des enzymes hépatiques

Dire au patient que GILENYA peut faire augmenter les taux d'enzymes hépatiques et causer une lésion hépatique. Des analyses sanguines régulières seront réalisées. Le patient doit immédiatement communiquer avec son médecin en cas de survenue inexplicquée de nausées, de vomissements, d'une douleur abdominale, d'une fatigue, d'une anorexie, d'un ictère ou d'une urine foncée durant le traitement.

6. Œdème maculaire

Aviser le patient que GILENYA peut causer un œdème maculaire et qu'il doit communiquer avec son médecin en cas de modification de sa vision. Le risque d'œdème maculaire est accru chez les patients atteints de diabète sucré ou qui ont des antécédents d'uvéite.

7. Effets respiratoires

Aviser le patient de communiquer avec son médecin s'il présente une dyspnée d'apparition nouvelle ou une aggravation de la dyspnée.

8. Risques pour le fœtus

Le potentiel tératogène de GILENYA a été démontré lors d'études chez l'animal. GILENYA est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace et chez les femmes enceintes.

- Un test de grossesse négatif confirmé doit être obtenu avant l'instauration du traitement, et ce test doit être répété à intervalles convenables.
- Avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite, les femmes et les adolescentes aptes à procréer, leurs parents (ou leurs représentants légaux) et les aidants doivent être informés des risques graves auxquels un fœtus serait exposé durant le traitement par GILENYA.
- Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et au cours des 2 mois suivant l'arrêt de celui-ci.
- Les femmes doivent éviter de tomber enceintes durant le traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par GILENYA, ce dernier doit être interrompu. La reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement par GILENYA en raison ou en prévision d'une grossesse doit être envisagée. Les femmes doivent recevoir des conseils médicaux quant aux risques d'effets néfastes du traitement par GILENYA sur le développement fœtal, et des échographies doivent être réalisées.
- Le traitement par GILENYA doit être interrompu 2 mois avant une grossesse planifiée.

9. Interactions médicamenteuses

Aviser le patient que l'emploi concomitant de certains médicaments contre les maladies cardiaques peut accroître le risque de bradyarythmie au moment de la prise de la première

dose de GILENYA. Il faut demander au patient de fournir la liste de tous les médicaments qu'il prend actuellement.

L'administration d'antinéoplasiques, d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs possibles sur le système immunitaire.

10. *Persistance des effets de GILENYA après l'arrêt du traitement*

Dire au patient que GILENYA demeure dans le sang et continue de faire effet, notamment en abaissant le nombre de lymphocytes dans le sang, durant une période pouvant atteindre 2 mois après l'administration de la dernière dose.

11. *Risque de cancer de la peau*

Informez le patient que des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez des patients atteints de SEP traités par GILENYA et qu'il doit donc surveiller et signaler toute lésion suspecte avant le début du traitement par GILENYA et pendant celui-ci. Il faut conseiller au patient de limiter son exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.

12. *Cas de LEMP*

Dire au patient que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus après environ 2 à 3 ans de monothérapie, mais que la relation exacte entre ces cas et la durée du traitement est inconnue.

13. *Risque de reprise de l'activité de la maladie et forte aggravation de l'incapacité*

Informez le patient qu'après l'arrêt du traitement par GILENYA, les symptômes de SEP peuvent réapparaître et être pires que ce qu'ils étaient avant ou pendant le traitement. Conseillez au patient de communiquer avec son médecin si ses symptômes de SEP s'aggravent après l'arrêt du traitement par GILENYA.

14. *Symptômes de SEPR*

Dire au patient que les symptômes du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) peuvent comprendre la survenue soudaine d'une céphalée intense, de confusion, de convulsions et de changements de la vision.

15. *Risque de lésions pseudotumorales*

Informez le patient qu'une affection caractérisée par des lésions cérébrales inhabituellement volumineuses associée à une poussée de SEP a été signalée rarement chez des patients traités par GILENYA (il s'agit de lésions dites « pseudotumorales »). Indiquer au patient qu'en cas de poussée grave, un examen d'IRM peut être effectué pour évaluer cette affection et que la décision d'arrêter le traitement pourra être prise au cas par cas.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Survot des réactions indésirables du médicament

Au total, 1703 patients adultes traités par GILENYA (fingolimod) à 0,5 mg ou à 1,25 mg composaient la population ayant servi à l'évaluation de l'innocuité dans le cadre des deux études de phase III (études D2301 et D2302) réalisées aux fins de l'homologation du traitement par GILENYA chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente (voir ESSAIS CLINIQUES). L'étude D2301 (FREEDOMS) est une étude contrôlée par placebo de 2 ans qui a été menée auprès de 1272 patients adultes atteints de sclérose en plaques et traités par le fingolimod (854 patients au total : 425 ayant reçu la dose de 0,5 mg et 429, la dose de 1,25 mg) ou un placebo (418 patients). Dans le cadre de cette étude, les effets indésirables les plus graves à s'être produits chez les patients qui prenaient la dose thérapeutique recommandée de 0,5 mg ont été les suivants : infections, œdème maculaire et bradycardie ou blocs auriculo-ventriculaires survenus en début de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables survenus le plus souvent (fréquence $\geq 10\%$ et supérieure à celle observée chez les patients sous placebo) avec la dose de 0,5 mg ont été les céphalées, la grippe, la diarrhée, la dorsalgie, l'élévation des enzymes hépatiques et la toux. Le seul effet indésirable ayant poussé plus de 1 % des patients traités par GILENYA à 0,5 mg à abandonner leur traitement était l'élévation des transaminases sériques, menant à un arrêt du traitement chez 3,8 % des patients.

L'étude D2302 (TRANSFORMS) était une étude contrôlée d'un an menée auprès de 1280 patients adultes atteints de sclérose en plaques traités par le fingolimod (849 patients dont 429 ayant reçu la dose de 0,5 mg et 420, la dose de 1,25 mg) ou l'agent de comparaison, à savoir l'interféron bêta-1a (431 patients). Dans cette étude, les effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 10\%$), les effets indésirables graves et les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement ont, dans l'ensemble, été semblables à ceux qui ont été signalés dans le cadre des études contrôlées par placebo, compte tenu du fait que ces études n'avaient pas la même durée.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour en évaluer la fréquence.

Les effets indésirables survenus au cours du traitement sont présentés par classe de systèmes d'organes du MedDRA.

Tableau 1. Effets indésirables survenus au cours du traitement chez ≥ 1 % des patients de l'étude D2301 et signalés dans le groupe GILENYA à 0,5 mg à une fréquence dépassant de ≥ 1 % celle notée dans le groupe placebo

Classe de systèmes d'organes primaire – Terme privilégié	Placebo N = 418 (%)	Fingolimod 0,5 mg N = 425 (%)
Infections		
Infections par le virus de l'influenza	41 (9,8)	55 (12,9)
Bronchite	15 (3,6)	34 (8,0)
Sinusite	19 (4,5)	28 (6,6)
Gastroentérite	13 (3,1)	19 (4,5)
Pneumonie*	1 (0,2)	2 (0,5)
Infections par le virus de l'herpès*	33 (7,9)	37 (8,7)
Dermatophytie	6 (1,4)	16 (3,8)
Troubles cardiaques		
Bradycardie	4 (1,0)	15 (3,5)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	96 (23,0)	107 (25,2)
Étourdissements	23 (5,5)	31 (7,3)
Paresthésies	18 (4,3)	23 (5,4)
Migraine	6 (1,4)	20 (4,7)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	31 (7,4)	50 (11,8)
Troubles généraux et du point d'administration		
Asthénie	5 (1,2)	11 (2,6)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	29 (6,9)	50 (11,8)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Eczéma	8 (1,9)	14 (3,3)
Alopécie	10 (2,4)	15 (3,5)
Prurit	5 (1,2)	11 (2,6)
Investigations		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	16 (3,8)	43 (10,1)

Tableau 1. Effets indésirables survenus au cours du traitement chez ≥ 1 % des patients de l'étude D2301 et signalés dans le groupe GILENYA à 0,5 mg à une fréquence dépassant de ≥ 1 % celle notée dans le groupe placebo

Classe de systèmes d'organes primaire – Terme privilégié	Placebo N = 418 (%)	Fingolimod 0,5 mg N = 425 (%)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT)	4 (1,0)	22 (5,2)
Élévation des enzymes hépatiques	1 (0,2)	14 (3,3)
Perte de poids	14 (3,3)	20 (4,7)
Augmentation de la triglycéridémie	5 (1,2)	11 (2,6)
Anomalies des tests hépatiques	1 (0,2)	6 (1,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	34 (8,1)	43 (10,1)
Dyspnée	19 (4,5)	34 (8,0)
Troubles psychiatriques		
Dépression	28 (6,7)	33 (7,8)
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	6 (1,4)	11 (2,6)
Vision trouble	6 (1,4)	15 (3,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	16 (3,8)	27 (6,4)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie	1 (0,2)	12 (2,8)
Lymphopénie	2 (0,5)	15 (3,5)

* Relation plausible avec le médicament à l'étude

Infections

Dans le cadre de l'essai clinique de 2 ans mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, le taux global d'infections (72 %) et le taux d'infections graves (2 %) dans le groupe traité par la dose de 0,5 mg étaient semblables aux taux notés dans le groupe placebo. Cela dit, les bronchites et les pneumonies ont été plus fréquentes dans le groupe GILENYA (Tableau 1).

De très rares cas d'infection par le virus varicelle-zona (VZV) ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients qui ont reçu GILENYA à la dose recommandée ou à des doses supérieures à celle-ci dans le cadre des essais cliniques. Ces patients avaient suivi une corticothérapie prolongée (durant plus de 5 jours) pour le traitement de poussées de sclérose en plaques pendant qu'ils prenaient GILENYA.

De très rares cas d'autres types infections par le virus de l'herpès ayant connu une issue fatale ont été signalés. Des cas d'infection disséminée par le virus de l'herpès ont été signalés, certains s'étant soldés par la mort, dont un a été associé à la dose de 0,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections herpétiques).

Des infections par le virus du papillome humain (VPH), y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par GILENYA après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Virus du papillome humain).

Œdème maculaire

Dans le cadre d'essais cliniques, un œdème maculaire est survenu chez 0,4 % des patients traités par la dose recommandée de GILENYA (0,5 mg), chez 1,1 % des patients traités par la dose plus élevée (1,25 mg) et chez 0,1 % des patients qui ont reçu le placebo.

Durant les essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, la majorité des cas d'œdème maculaire sont survenus au cours des 3 à 4 premiers mois du traitement. Certains patients ont présenté une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres n'avaient aucun symptôme et ont reçu leur diagnostic à la suite d'un examen ophtalmologique de routine. Dans tous les cas d'œdème maculaire, le traitement par GILENYA a été abandonné. L'œdème maculaire s'est généralement atténué ou résorbé spontanément après l'arrêt du traitement. Le risque de récurrence après la reprise du traitement n'a pas été évalué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).

La fréquence de l'œdème maculaire est plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ont des antécédents d'uvéïte (20 % en présence d'antécédents d'uvéïte vs 0,6 % en l'absence de tels antécédents).

Les patients atteints de diabète sucré étaient exclus des essais cliniques menés sur la sclérose en plaques. Dans le cadre d'études cliniques menées en contexte de greffe rénale à laquelle ont participé des patients atteints de diabète sucré, la fréquence de l'œdème maculaire était de plusieurs fois supérieure chez les patients diabétiques comparativement aux patients non-diabétiques. De plus, le traitement par le fingolimod à 2,5 mg ou à 5 mg a fait doubler l'incidence d'œdème maculaire au cours de ces études. Les patients atteints de sclérose en plaques et de diabète sucré seraient donc plus exposés que les autres à l'œdème maculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie).

Résultats électrocardiographiques

GILENYA a été associé à une prolongation de l'intervalle PR et de l'intervalle QTc ainsi qu'à une diminution de la fréquence cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fréquence et rythme cardiaques – Étude approfondie sur l'intervalle QT).

Bradyarythmie

L'amorce du traitement par GILENYA entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque qui peut également être associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions pharmacodynamiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fréquence et rythme cardiaques).

Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, la diminution de la fréquence cardiaque était maximale dans les 6 heures après la prise de la première dose; elle atteignait 8 bpm en moyenne dans le groupe GILENYA à 0,5 mg, 5 heures après l'administration de la dose. D'après la surveillance sur 24 heures à l'aide d'un moniteur Holter, la variation de la fréquence cardiaque horaire moyenne (corrigée en fonction des valeurs obtenues avec le placebo) 6 heures après l'administration était d'environ 13 bpm. La diminution de la fréquence cardiaque peut être un peu plus marquée après la prise de la deuxième dose. La plupart des cas de bradycardie étaient asymptomatiques. Certains patients ont toutefois signalé des symptômes d'intensité légère ou modérée, comme de l'hypotension, des étourdissements, de la fatigue, des palpitations et une douleur et/ou un inconfort thoracique, qui se sont résorbés au cours des 24 premières heures de traitement. La fréquence cardiaque revenait à sa valeur initiale après 1 mois de traitement ininterrompu.

Durant le programme d'essais cliniques mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, des blocs auriculo-ventriculaires du premier degré (prolongation de l'intervalle PR à l'ECG) ont été détectés après le début du traitement chez 4,7 % des patients sous GILENYA à 0,5 mg, 2,8 % des patients sous interféron bêta-1a administré par voie intramusculaire (i.m.) et 1,5 % des patients sous placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré de Mobitz de type I (périodes de Wenckebach) ont été détectés chez 0,2 % des patients adultes qui recevaient GILENYA à 0,5 mg.

Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet pendant la période d'observation de 6 heures et des manifestations cardiaques tardives, y compris une asystole transitoire et un décès inexpliqué survenus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose ont été signalés après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Ces événements se confondaient avec des maladies concomitantes et/ou préexistantes, et on ne peut exclure un lien entre le traitement par GILENYA et ces événements.

En général, les troubles de la conduction observés tant dans les essais cliniques qu'après la commercialisation du produit étaient passagers et asymptomatiques, et ils se sont résorbés en 24 heures. Dans les essais cliniques, la plupart des patients n'ont pas eu besoin d'intervention médicale, mais un patient qui recevait la dose de 0,5 mg a reçu de l'isoprénaline (isoprotérénol) pour traiter un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré asymptomatique (bloc de Mobitz de type I).

Tension artérielle

GILENYA est associé à une *baisse* de la tension artérielle après l'administration de la première dose. Le traitement prolongé est, lui, associé à une *hausse* de la tension artérielle.

Au cours du premier jour de traitement lors des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, GILENYA a été associé à une diminution des tensions artérielles systolique, diastolique et moyenne, dès la première heure suivant l'administration du médicament; la diminution a été la plus forte après 4 à 5 heures. La diminution maximale de la tension artérielle moyenne par rapport aux valeurs antérieures à l'administration de la dose était de 3,5 mmHg (5 heures après l'administration) dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et de 1,8 mmHg (4 heures après l'administration) dans le groupe placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Tension artérielle). Des cas de syncope ont également été signalés après l'administration de la première dose de GILENYA dans le cadre de la pharmacovigilance.

Dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, GILENYA à 0,5 mg a été associé à des augmentations d'environ 2 mmHg de la tension artérielle systolique et de 1 mmHg de la tension artérielle diastolique se manifestant environ 1 mois après le début du traitement. Ces augmentations ont persisté avec un traitement continu. Lors des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques, dont 854 patients ont reçu GILENYA à 0,5 mg et 511, un placebo, l'hypertension a été signalée en tant que réaction indésirable chez 5 % des patients du groupe GILENYA à 0,5 mg et 3 % des patients du groupe placebo.

Événements vasculaires

De rares cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques ont été signalés chez des patients traités par GILENYA dans le contexte des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Le lien existant entre ces accidents et GILENYA demeure incertain. Au cours des essais cliniques de phase III, des artériopathies périphériques occlusives sont survenues dans de rares cas chez des patients qui recevaient le fingolimod aux doses de 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée) et de 5,0 mg (10 fois la dose recommandée).

Néoplasmes

Des cas de néoplasmes cutanés et de lymphomes ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néoplasmes).

Carcinomes basocellulaires et néoplasmes cutanés

Des données groupées de deux essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, D2301 (FREEDOMS) et D2309 (FREEDOMS II), indiquent que des cas de carcinome basocellulaire ont été signalés chez 14 des 783 patients traités par le fingolimod (1,8 %) et chez 5 des 773 patients sous placebo (0,6 %).

Au cours des essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, on n'a pas relevé de différence quant à la fréquence de survenue d'un mélanome entre les patients traités par le fingolimod pour une durée allant jusqu'à 2 ans et les patients ayant reçu le placebo. Dans le cadre des essais cliniques ouverts et de la pharmacovigilance, un mélanome a été rapporté chez un petit nombre de patients, qui étaient traités par le fingolimod et qui ne présentaient aucun facteur de risque ni signe apparents de mélanome au moment de la mise en route du traitement, ni trouble médical concomitant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néoplasme).

Un sarcome de Kaposi a été rapporté dans le cadre des essais cliniques et de la pharmacovigilance chez des patients traités par le fingolimod qui ne présentaient aucun des facteurs de risque couramment associés au sarcome de Kaposi.

Lymphomes

Des cas de lymphomes ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Les cas rapportés de lymphomes, surtout des lymphomes non hodgkiniens, étaient de nature hétérogène; ils comprenaient des lymphomes à cellules B et des lymphomes à cellules T. On a également relevé des cas de lymphome T cutané (y compris de mycose fongicoïde) après la commercialisation du produit.

Appareil respiratoire

Une réduction liée à la dose du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) a été observée chez les patients traités par GILENYA dès le premier mois suivant l'amorce du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire). Au 24^e mois, la réduction du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport aux valeurs initiales était de 3,1 % chez les patients traités par GILENYA à 0,5 mg et de 2,0 % chez les patients ayant reçu le placebo; ces résultats correspondaient respectivement à une diminution moyenne de 150 mL/s et de 120 mL/s. Dans le cas de la DLCO, la diminution par rapport aux valeurs initiales du pourcentage de la valeur théorique à 24 mois s'établissait à 3,8 % dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et à 2,7 % dans le groupe placebo. Les variations du VEMS semblent réversibles après l'arrêt du traitement, mais trop peu de données sont disponibles pour établir la réversibilité de la

diminution de la DLCO après l'arrêt du traitement.

Au cours de l'essai clinique contrôlé par placebo de 24 mois mené chez des patients atteints de sclérose en plaques, une dyspnée a été signalée chez 7,1 % des patients ayant reçu GILENYA à 0,5 mg et chez 4,5 % des patients ayant reçu le placebo. Plusieurs patients ont cessé le traitement par GILENYA en raison d'une dyspnée inexpliquée survenue au cours des études de prolongation (non contrôlées).

Convulsions

Des cas de convulsions, y compris des cas d'état de mal épileptique, ont été rapportés avec l'emploi de GILENYA au cours d'essais cliniques ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance. Au cours des essais cliniques, le taux de convulsions était de 0,9 % chez les patients traités par GILENYA et de 0,3 % chez les patients ayant reçu le placebo. On ignore si ces événements étaient liés aux effets de la sclérose en plaques seule, à GILENYA, ou à l'association des deux.

Autres effets indésirables observés au cours des études contrôlées menées à double insu sur le traitement de la sclérose en plaques

L'étude D2309 (étude FREEDOMS II) était une étude prospective de 2 ans à double insu ayant pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de deux doses de fingolimod (1,25 mg et 0,5 mg) à celles d'un placebo chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente. Cette étude de phase III s'est terminée après l'homologation du fingolimod. Elle comprenait trois groupes de traitement : fingolimod à 1,25 mg (n = 370), fingolimod à 0,5 mg (n = 358) et placebo (n = 355). Les données sur l'innocuité tirées de cette étude concordent avec celles qui avaient été obtenues durant l'étude D2301. Lors de l'étude D2309, la fréquence des élévations du taux d'ASAT était plus élevée avec le fingolimod à 0,5 mg (3,1 %) qu'avec le placebo (1,4 %).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants et adolescents)

L'évaluation de l'innocuité du fingolimod chez les enfants et les adolescents atteints de sclérose en plaques repose sur des données provenant des patients de l'étude D2311, une étude contrôlée par agent actif de durée flexible pouvant atteindre 24 mois (phase principale) menée auprès de 215 enfants et adolescents (âgés de 10 à moins de 18 ans) traités par le fingolimod (n = 107) ou l'interféron bêta-1a (n = 108; voir ESSAIS CLINIQUES). Au cours de cette étude, le profil d'innocuité observé chez les enfants et adolescents recevant le fingolimod à 0,25 mg ou à 0,5 mg par jour (schéma posologique fondé sur le poids corporel) était comparable à celui observé chez les adultes. La fréquence globale d'effets indésirables dans les groupes fingolimod et interféron bêta-1a était de 88,8 % et de 95,3 %, respectivement. Les effets indésirables signalés le plus souvent – à une fréquence comparable dans les deux groupes – ont été les céphalées et les infections virales des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables signalés chez ≥ 10 % des enfants et adolescents sous fingolimod, et ≥ 2 % plus souvent que chez ceux sous interféron bêta-1a, ont été les suivants : infections virales des voies respiratoires supérieures (21,5 % vs

24,3 %), infections des voies respiratoires supérieures (15,9 % vs 4,7 %), leucopénie (14,0 % vs 2,8 %) et grippe (11,2 % vs 3,7 %). Dans cette étude menée auprès d'enfants et d'adolescents, la fréquence des convulsions s'est chiffrée à 5,6 % sous fingolimod et à 0,9 % sous interféron bêta-1a (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux – Convulsions). Des cas d'anxiété, d'humeur dépressive et de dépression ont été observés à une fréquence plus élevée chez les patients sous fingolimod (6,5 %, 4,7 % et 4,7 %, respectivement) que chez ceux sous interféron bêta-1a (1,9 %, 0 % et 2,8 %, respectivement) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychiatriques – Dépression et idées suicidaires).

Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance :

Troubles cardiaques : Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif ont été signalés avec GILENYA pendant la période d'observation de 6 heures. Des manifestations tardives isolées, dont un cas d'asystole transitoire et un décès inexpliqué, sont survenues au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose de GILENYA. Bien que ces cas aient été teintés par la prise concomitante d'autres médicaments et/ou la présence d'un trouble préexistant, on ne peut exclure un lien avec GILENYA.

Infections et infestations : Un syndrome hémophagocytaire ayant connu une issue mortelle a été signalé avec un traitement par le fingolimod dans le contexte d'une infection. Le syndrome hémophagocytaire est un état rare ayant été décrit en association avec des infections et différentes maladies autoimmunes; des cas ont aussi été signalés chez des patients atteints de SP.

Des infections causées par des pathogènes opportunistes, notamment viraux (p. ex., VZV, virus JC causant la LEMP, HSV), fongiques (p. ex., infection cryptococcique, y compris méningite cryptococcique) et bactériens (p. ex., infection atypique à *Mycobacterium*), dont certaines ont été mortelles, ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris des éruptions cutanées, de l'urticaire et un œdème de Quincke à l'instauration du traitement, anémie hémolytique auto-immune.

Troubles gastro-intestinaux : nausées.

Fonction hématologique : thrombocytopénie (avec ou sans purpura).

Troubles hépatiques et biliaires : lésion hépatique

Investigations : perte de poids

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : myalgie, arthralgie.

Troubles du système nerveux : exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du traitement par GILENYA, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, convulsions y compris un état de mal épileptique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Néoplasmes (bénins, malins et indéterminés, y compris des kystes et des polypes) : mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome à cellules de Merkel, sarcome de Kaposi, lymphome à cellules B, lymphome à cellules T, lymphome du système nerveux central, lymphome T cutané (y compris mycose fongoïde).

Étant donné que les réactions indésirables relevées après la commercialisation du produit sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien causal entre ces réactions et l'exposition au médicament.

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

Fonction hépatique

Des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques (principalement du taux d'ALAT) ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques ayant été traités par GILENYA. Dans le cadre des essais cliniques menés chez l'adulte, des patients traités par GILENYA ont présenté une élévation asymptomatique du taux sérique d'ALAT, sans égard aux déclarations d'effets indésirables. Au cours de l'essai clinique de 2 ans contrôlé par placebo mené chez des patients atteints de sclérose en plaques, des augmentations au moins 3 fois supérieures au taux d'ALAT normal ont été observées chez 8,5 % des patients qui ont reçu 0,5 mg de GILENYA par rapport à 1,7 % des patients sous placebo. De plus, on a observé des taux d'ALAT plus de 5 fois supérieurs à la normale chez 1,9 % et 1,0 % des patients, respectivement. La majorité des élévations du taux d'ALAT se sont produites au cours des 6 à 9 premiers mois du traitement par GILENYA. Les résultats relatifs à l'aspartate aminotransférase (ASAT) et à la GGT étaient comparables, mais les élévations étaient moins fréquentes.

Les taux d'ALAT sont revenus à la normale environ 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA. Chez un petit nombre de patients (2 patients sous GILENYA à 0,5 mg), qui ont vu leur taux de transaminases hépatiques s'élever à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale et qui ont continué leur traitement par GILENYA, le taux d'ALAT est revenu à la normale en approximativement 5 mois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas).

Cholestérol et triglycérides

Au cours de l'étude D2301, un essai de 24 mois contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, on a noté une augmentation des taux de cholestérol total et de triglycérides au cours du traitement par GILENYA à 0,5 mg de la 2^e semaine au 24^e mois. La fréquence de l'hypercholestérolémie notable (> 6,21 mmol/L) s'établissait à 39,6 % dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et à 31,9 % dans le groupe placebo. La fréquence de

l'hypertriglycéridémie notable (> 3,39 mmol/L) était pour sa part de 13,7 % avec GILENYA à 0,5 mg et de 7,5 % avec le placebo.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions pharmacodynamiques

Agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs : L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs avec le fingolimod n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire. Par ailleurs, la prudence est de mise lors du remplacement d'un médicament à longue durée d'action ayant des effets immunitaires, comme le natalizumab, le tériflunomide ou la mitoxantrone, par le fingolimod (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur le système immunitaire).

Durant les essais cliniques de phase III, l'administration concomitante d'une corticothérapie de courte durée (durée maximale de 5 jours selon le protocole) pour le traitement de poussées n'a pas augmenté le taux global d'infections chez les patients traités par le fingolimod comparativement aux patients sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il faut rappeler au patient la possibilité d'un risque accru aux infections en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire provoqués par les corticostéroïdes.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque : Le traitement par GILENYA (fingolimod) provoque une prolongation de l'intervalle PR au cours de la première semaine de traitement ainsi qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque durant le premier mois. Compte tenu des effets additifs possibles sur la fréquence ou la conduction cardiaque, GILENYA ne doit pas être administré en concomitance avec des agents qui ralentissent la fréquence cardiaque (p. ex., antiarythmiques, bêtabloquants et bloqueurs des canaux calciques) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Fréquence et rythme cardiaques).

Des études sur l'administration du fingolimod en association avec l'aténolol ou le diltiazem ont été menées. Lorsqu'une dose unique de 5 mg/jour de fingolimod a été prise en concomitance avec 50 mg/jour d'aténolol (état d'équilibre) au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des volontaires en bonne santé, il y a eu une réduction additionnelle de 15 % de la fréquence cardiaque au début du traitement par le fingolimod, un effet qui n'est pas observé avec le diltiazem à la dose de 240 mg/jour (état d'équilibre).

On ne doit pas amorcer un traitement par GILENYA chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants, dont le vérapamil ou le diltiazem, ou d'autres agents qui peuvent abaisser la fréquence cardiaque, comme l'ivabradine, la

digoxine, les inhibiteurs de la cholinestérase ou la pilocarpine, en raison des effets additifs possibles de ces médicaments sur la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (p. ex., au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc : GILENYA peut provoquer une prolongation de l'intervalle QTc au cours du premier mois de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie – Étude approfondie sur l'intervalle QT). GILENYA n'a pas été étudié chez des patients traités à l'aide d'agents qui allongent l'intervalle QT.

Les antiarythmiques de la classe Ia (p. ex., quinidine, disopyramide) et de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) peuvent allonger l'intervalle QTc et ont été associés à des torsades de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie. Les patients qui prenaient de tels agents ont été exclus des essais cliniques sur la sclérose en plaques. Comme l'amorce d'un traitement par GILENYA entraîne à la fois un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc, GILENYA ne doit pas être administré en concomitance avec des antiarythmiques de classe Ia ou III (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Bradyarythmie).

Il faut éviter d'amorcer un traitement par GILENYA chez un patient qui prend d'autres types de médicament prolongeant l'intervalle QTc. Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.

Outre les antiarythmiques des classes Ia et III, les médicaments qui ont été associés à une prolongation de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes comprennent les agents énumérés comme exemples ci-dessous, sans s'y limiter. Les classes chimiques ou pharmacologiques dont certains des agents, mais pas nécessairement tous, ont provoqué une prolongation de l'intervalle QTc ou une torsade de pointes figurent à la liste.

Antiarythmiques de la classe Ic (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, notamment amitriptyline, imipramine, maprotiline); opiacés (p. ex., méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); quinolones (p. ex., ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); dérivés azolés (p. ex., kétoconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib); inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques (p. ex., salmétérol).

Il faut consulter les sources de renseignements les plus récentes pour être au fait des médicaments prolongeant l'intervalle QT ou QTc qui viennent d'être homologués et des médicaments moins récents pour lesquels cet effet vient d'être déterminé.

Vaccins : Durant le traitement par GILENYA et pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 mois après l'arrêt de celui-ci, la vaccination peut être moins efficace qu'en temps normal. L'administration de vaccins vivants atténués pourrait également poser un risque d'infection et devrait par conséquent être évitée pendant le traitement par GILENYA et au cours des 2 mois suivant la fin de celui-ci (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire – Vaccination). Les enfants devraient recevoir tous les vaccins recommandés conformément aux directives d'immunisation en vigueur, selon l'indication clinique, avant de commencer un traitement par GILENYA.

Interactions pharmacocinétiques

Le fingolimod est principalement éliminé par l'isoenzyme 4F2 du cytochrome P450 (CYP), la CYP4F2, chez l'humain, et peut-être aussi par d'autres isoenzymes 4F du CYP. Des études in vitro réalisées sur des hépatocytes indiquent que la CYP3A4 peut intervenir dans la biotransformation du fingolimod par suite d'une forte induction.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé d'inhiber le métabolisme de comédicaments

Dans le cadre d'études d'inhibition in vitro menées sur des microsomes de foie humain provenant de plusieurs donneurs et de certains substrats métaboliques, on a constaté que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé n'inhibent que faiblement, voire pas du tout, l'activité des enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11 [fingolimod seulement]). Il est donc peu probable que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé réduisent la clairance des médicaments qui sont essentiellement métabolisés par les principales isoenzymes du CYP.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé d'induire leur propre métabolisme ou celui d'un comédicament

On a évalué la capacité du fingolimod à induire l'ARNm des isoenzymes humaines CYP3A4, CYP1A2 ou CYP4F2 et de la protéine ABCB1 (P-gp ou glycoprotéine P) ainsi que l'activité des isoenzymes humaines CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP4F2 dans des hépatocytes humains en culture primaire. Le fingolimod n'a pas entraîné l'induction de l'ARNm ni de l'activité de la protéine ABCB1 et des diverses isoenzymes du CYP par rapport à l'excipient témoin. On ne s'attend donc pas à ce qu'il y ait d'induction d'importance clinique des enzymes CYP évaluées ou de l'ABCB1 (P-gp) par le fingolimod administré aux concentrations thérapeutiques. Les expériences in vitro n'ont pas mis en évidence d'induction des isoenzymes du CYP par le fingolimod phosphorylé.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé à inhiber le transport actif de comédicaments

D'après les données in vitro, on ne croit pas que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé inhibent le captage des comédicaments et/ou des agents biologiques transportés par les polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 (OATP1B1 et OATP1B3) et le polypeptide co-transporteur de sodium/taurocholate (NTCP). De même, il est peu probable qu'ils inhibent les efflux des comédicaments et/ou des agents biologiques transportés par la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse (MRP2) et la P-gp aux concentrations thérapeutiques.

Interactions médicament-médicament

Contraceptifs oraux

Au cours d'une étude à deux périodes menée en mode ouvert, des volontaires en santé de sexe féminin (n = 31) sous contraceptif oral administré suivant un schéma constant (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ont reçu le contraceptif oral seul pendant 14 jours, puis le contraceptif oral et le fingolimod à 0,5 mg/jour pendant une autre période de 14 jours. L'administration concomitante de fingolimod et d'un contraceptif oral à l'état d'équilibre n'a pas eu pour effet de modifier l'exposition au contraceptif oral. L'exposition au fingolimod et au fingolimod phosphorylé était conforme à celle ayant été observée lors d'études antérieures.

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer les interactions entre le fingolimod et les contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, mais on ne s'attend pas à ce que l'exposition à ces derniers soit modifiée en cas d'administration concomitante de fingolimod.

Cyclosporine

La pharmacocinétique d'une dose unique de fingolimod n'a pas été modifiée durant l'administration concomitante de cyclosporine à l'état d'équilibre, pas plus que la pharmacocinétique de la cyclosporine (substrat de la CYP3A4) à l'état d'équilibre n'a été modifiée par l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses (28 jours) de fingolimod. Ces données portent à croire que le fingolimod n'est pas susceptible de réduire ou d'augmenter la clairance des médicaments qui sont principalement éliminés par la CYP3A4 et que l'inhibition de la CYP3A4 est peu susceptible de réduire la clairance du fingolimod. La puissante inhibition des transporteurs P-gp, MRP2 et OATP1B1 n'influe pas sur le devenir du fingolimod.

Kétoconazole

Au cours d'une étude ouverte avec permutation menée en deux périodes, des volontaires en bonne santé (n = 22) ont reçu une dose unique de 5 mg de fingolimod au jour 1 de la première période, puis du kétoconazole à raison de 200 mg 2 fois par jour pendant neuf jours durant la seconde période. De plus, une dose unique de 5 mg de fingolimod a été administrée le quatrième

jour du traitement par le kétoconazole. L'administration concomitante de kétoconazole à 200 mg 2 fois par jour, à l'état d'équilibre, et d'une dose unique de fingolimod à 5 mg a entraîné une augmentation de 1,7 fois de l'aire sous la courbe (ASC) du fingolimod et du fingolimod phosphorylé imputable à l'inhibition de la CYP4F2 par le kétoconazole. L'effet de l'administration concomitante prolongée du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A et de la CYP4F2, sur la pharmacocinétique du fingolimod n'a pas été étudié durant cette étude. Par conséquent, il faut user de prudence durant l'administration concomitante prolongée de GILENYA et de kétoconazole à action systémique, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car le risque d'effets indésirables peut être augmenté.

Isoprotérénol et atropine

L'exposition à une dose unique de fingolimod et au fingolimod phosphorylé n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'isoprotérénol ou d'atropine.

Carbamazépine

L'administration concomitante de carbamazépine à 600 mg 2 fois par jour, à l'état d'équilibre, et d'une dose unique de 2 mg de fingolimod a entraîné une diminution d'environ 40 % des ASC du fingolimod et du fingolimod phosphorylé. On ignore quelle est la portée clinique de cette diminution; cela dit, on sait que l'administration concomitante de carbamazépine et de fingolimod peut réduire l'efficacité du traitement par le fingolimod.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Comme le fingolimod réduit le nombre de lymphocytes circulants en les redistribuant dans les organes lymphoïdes secondaires, le nombre de lymphocytes circulant dans le sang périphérique ne peut pas servir à évaluer les sous-populations lymphocytaires chez les patients traités par GILENYA.

En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, il faut prélever plus de sang qu'en temps normal pour les épreuves de laboratoire nécessitant l'utilisation de cellules mononucléaires circulantes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, pour connaître les circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA ou qui peuvent nécessiter une surveillance additionnelle.

Chez l'enfant (de 10 à < 18 ans), la dose dépend du poids corporel (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage de la posologie).

Circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA :

- On ne doit pas amorcer un traitement par GILENYA chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants ou d'autres agents qui peuvent abaisser la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer en début de traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Bradyarythmie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque).
- Il faut éviter d'administrer GILENYA en association avec des agents qui allongent l'intervalle QT. Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement dans un tel contexte, un cardiologue devra voir le patient au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place au moins jusqu'au lendemain (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Prolongation de l'intervalle QTc et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc).

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Bradyarythmie pour connaître les autres circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA.

Surveillance liée à la première dose de fingolimod

- On doit réaliser un ECG et mesurer la tension artérielle chez tous les patients avant et 6 heures après l'administration de la première dose.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance (mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.
- En présence de symptômes de bradyarythmie ou de bloc auriculo-ventriculaire, il faut prendre le patient en charge de manière appropriée et le surveiller de façon continue (p. ex., par une surveillance électrocardiographique continue) jusqu'à la disparition des symptômes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Bradyarythmie).

Les précautions à prendre lors de l'administration de la première dose s'appliquent également lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 à 0,5 mg.

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Bradyarythmie pour connaître les autres cas où une surveillance prolongée est recommandée.

- Il faut informer le patient que sa capacité à conduire une automobile ou à faire fonctionner une machine ou un appareil qui présente un danger peut être altérée durant le premier jour de traitement.
- Passé le premier mois, la reprise du traitement par fingolimod après une interruption de plus de 2 semaines peut entraîner les mêmes effets sur la fréquence cardiaque que la dose initiale. Le patient doit donc faire l'objet d'une surveillance, comme lors de l'administration initiale. Il en va de même si l'on interrompt la prise du médicament pendant une journée ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement, ou si le traitement est repris après plus de 7 jours d'interruption au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Surveillance en cas de réinstauration du traitement après l'arrêt de celui-ci).

Posologie pour les populations particulières

- *Insuffisance rénale* : GILENYA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).
- *Insuffisance hépatique* : L'emploi de GILENYA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; voir CONTRE-INDICATIONS). Bien qu'aucun ajustement posologique de GILENYA ne soit requis chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut faire preuve de prudence et de surveillance lors de l'amorce et au cours du traitement chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas – Fonction hépatique).
- *Enfants (< 10 ans)* : L'innocuité et l'efficacité de GILENYA n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 10 ans (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).
- *Personnes âgées* : GILENYA doit être employé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus en raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).
- *Origine ethnique* : Aucun ajustement posologique de GILENYA n'est requis en fonction de l'origine ethnique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).

- *Sexe* : Aucun ajustement posologique de GILENYA n'est requis en fonction du sexe (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques).
- *Diabète* : GILENYA doit être employé avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré en raison de la possibilité d'un risque accru d'œdème maculaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Œdème maculaire) Les patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient un diabète sucré concomitant ont été exclus des essais cliniques sur GILENYA.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée de GILENYA est de 0,5 mg 1 fois par jour.

Chez les enfants et les adolescents (de 10 à < 18 ans), la dose recommandée dépend du poids corporel :

- *Enfants et adolescents pesant ≤ 40 kg* : 0,25 mg 1 fois par jour, par voie orale.
- *Enfants et adolescents pesant > 40 kg* : 0,5 mg 1 fois par jour, par voie orale.

Les enfants et les adolescents qui amorcent le traitement à raison de 0,25 mg par jour et dont le poids se stabilise ensuite au-delà de 40 kg doivent passer à la dose de 0,5 mg par jour. Lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, il est recommandé de répéter la surveillance effectuée lors de l'administration de la première dose.

Les patients qui prennent déjà un interféron bêta ou l'acétate de glatiramère peuvent passer directement à GILENYA s'ils ne présentent aucun signe d'anomalie liée au traitement, telle que la cytopénie. Le passage du natalizumab ou du tériflunomide à GILENYA commande la prudence. Pour connaître les recommandations portant sur la substitution de GILENYA à d'autres traitements de fond, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Antécédents de traitement par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit poursuivre son traitement en prenant la dose suivante au moment prévu.

Si le traitement est interrompu durant une journée ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement, il faut prendre les mêmes précautions que lors de l'administration de la première dose au moment de réinstaurer le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire – Surveillance en cas de réinstauration du traitement après l'arrêt de celui-ci).

Si, passé le premier mois, le traitement par fingolimod est repris après une interruption de plus de 2 semaines, ses effets sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire pourraient se produire de nouveau; il faut donc prendre les mêmes précautions que lors de

l'administration de la toute première dose (soit surveiller le patient durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose). Il est recommandé de faire de même si l'on interrompt la prise du médicament pendant une journée ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement, ou si le traitement est repris après plus de 7 jours d'interruption au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine.

Administration

GILENYA se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses uniques de fingolimod atteignant 40 mg (80 fois la dose recommandée de 0,5 mg) ont été bien tolérées chez des volontaires sains adultes. L'administration de fingolimod à 5 mg et à 40 mg a été associée à une diminution – liée à la dose – légère à modérée du VEMS. À la dose de 40 mg, 5 des 6 sujets ont signalé une légère oppression ou un inconfort thoracique cliniquement compatible avec une réactivité des petites voies respiratoires.

Le fingolimod peut provoquer une bradycardie. La fréquence cardiaque commence généralement à ralentir dans l'heure qui suit l'administration de la première dose et atteint son creux maximal dans les 6 heures. On a rapporté un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, ainsi que des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Bradyarythmie, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

En cas de surdosage de GILENYA, on devra garder le patient en observation jusqu'au lendemain dans un établissement médical, assurer une surveillance électrocardiographique continue et mesurer régulièrement son pouls et sa tension artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Ni la dialyse ni l'échange plasmatique ne permettent l'élimination du fingolimod de l'organisme.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La sphingosine kinase transforme le fingolimod en un métabolite actif, le fingolimod phosphorylé. Le fingolimod phosphorylé se lie avec une grande affinité aux récepteurs 1, 3, 4 et

5 de la sphingosine-1-phosphate (S1P). La liaison du fingolimod phosphorylé aux récepteurs de la S1P situés sur les lymphocytes induit une régulation négative des récepteurs de la S1P et empêche les lymphocytes de sortir des ganglions lymphatiques, ce qui fait diminuer le nombre de lymphocytes présents dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel le fingolimod exerce ses effets thérapeutiques dans la sclérose en plaques demeure inconnu, mais il pourrait mettre en jeu la diminution de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central.

Pharmacodynamie

Système immunitaire

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang. Dans une étude au cours de laquelle 12 sujets ont reçu GILENYA (fingolimod) à raison de 0,5 mg par jour durant 28 jours, le nombre moyen de lymphocytes a diminué pour s'établir à environ 70 % de la valeur initiale dans les 4 heures qui ont suivi l'administration de la première dose et à environ 50 % dans les 8 premières heures. Avec la poursuite du traitement quotidien, le nombre de lymphocytes a continué de décroître pendant 2 semaines pour atteindre le nadir qui est d'environ 500 cellules/ μ L, soit approximativement 30 % de la valeur initiale. La diminution du nombre de lymphocytes se maintient lors d'une administration quotidienne prolongée.

Au cours de l'essai clinique de 2 ans contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, au cours duquel 425 patients ont été traités par GILENYA à 0,5 mg et 418, par un placebo, 18 % des patients qui ont reçu le fingolimod ont atteint un nadir inférieur à 200 cellules/ μ L à au moins une occasion. Environ 4 % des patients sous fingolimod à 0,5 mg ont présenté une numération des lymphocytes inférieure à 200 cellules/ μ L lors d'au moins deux dosages consécutifs réalisés à environ 3 mois d'intervalle. Chez la majorité de ces patients, le nombre de lymphocytes est demeuré à ce niveau durant au moins 180 jours. En présence d'une numération lymphocytaire confirmée se situant sous la barre des 200 cellules/ μ L, le traitement était interrompu, et on procédait à une surveillance fréquente des taux jusqu'à ce qu'ils reviennent à 600 cellules/ μ L.

L'augmentation du nombre de lymphocytes périphériques devient manifeste quelques jours après l'arrêt du traitement par le fingolimod. Comme il faut jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par GILENYA pour que le fingolimod soit éliminé de l'organisme (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique), le retour de la numération des lymphocytes périphériques à sa valeur initiale s'effectue de façon graduelle. Chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ont participé aux essais cliniques et pour lesquels on possédait les résultats des numérations lymphocytaires effectuées à la fin du traitement et au cours des 3 mois qui ont suivi, le nombre de lymphocytes est revenu à la normale dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Le rétablissement des numérations lymphocytaires en plus de 3 mois était peu courant et montrait une corrélation possible avec les doses plus élevées de fingolimod, la survenue de numérations des lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ en cours de traitement et une exposition prolongée au fingolimod.

Le traitement de longue durée par le fingolimod entraîne une légère diminution du nombre de

neutrophiles, qui s'établissent à environ 80 % de la valeur initiale. Le fingolimod n'a aucun effet sur les monocytes.

Effet sur la réponse des anticorps. Au cours du traitement par GILENYA à 0,5 mg, la réponse immunologique est diminuée. L'immunogénicité de la KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin* ou « hémocyanine de patelle ») et l'immunisation au moyen du vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPV-23) ont été évaluées à l'aide du dosage des titres d'IgM et d'IgG lors d'une étude contrôlée par placebo à répartition aléatoire menée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains. Comparativement au placebo, les titres d'anticorps IgM anti-KLH et anti-PPV étaient diminués de 91 % et de 25 %, respectivement, chez les sujets qui avaient reçu GILENYA à 0,5 mg. De manière similaire, dans le cas des titres d'anticorps IgG anti-KLH et anti-PPV, ces diminutions s'établissaient respectivement à 45 % et à 50 %, chez les sujets qui avaient reçu GILENYA à 0,5 mg comparativement au placebo. Avec GILENYA à 0,5 mg, le taux de patients ayant présenté une réponse, établi en fonction du nombre de sujets présentant une multiplication par > 4 des titres d'IgG anti-KLH, était comparable à celui obtenu avec le placebo et 25 % plus faible dans le cas des titres d'IgG anti-PPV-23. De même, le nombre de sujets qui ont présenté une multiplication par > 4 des titres d'IgM anti-KLH et anti-PPV-23 était inférieur de 75 % et de 40 %, respectivement, par rapport à ce qu'on a observé avec le placebo. La capacité de déclencher une réaction d'hypersensibilité cutanée retardée à *Candida* et à l'anatoxine tétanique était diminuée d'environ 30 % chez les sujets sous GILENYA à 0,5 mg par jour comparativement aux patients sous placebo. Les réponses immunologiques étaient encore davantage diminuées lors de l'administration du fingolimod à 1,25 mg (dose supérieure à la dose recommandée pour le traitement de la sclérose en plaques).

Dans la deuxième étude, l'immunogénicité du vaccin saisonnier contre la grippe de l'hémisphère Nord et du vaccin contenant l'anatoxine tétanique a été évaluée. Dans le cadre de cette étude contrôlée par placebo à répartition aléatoire de 12 semaines menée à l'état d'équilibre, GILENYA à 0,5 mg était administré à des patients adultes atteints de sclérose en plaques (n = 136). Le taux de réponse 3 semaines après la vaccination, définie comme une séroconversion ou une multiplication par ≥ 4 du nombre d'anticorps dirigés contre au moins 1 des 3 souches d'influenza, était de 54 % dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et de 85 % dans le groupe placebo. Le taux de réponse 3 semaines après la vaccination, définie comme une séroconversion ou une multiplication par ≥ 4 du nombre d'anticorps dirigés contre l'anatoxine tétanique, était de 40 % dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et de 61 % dans le groupe placebo.

Fréquence et rythme cardiaques

Le fingolimod cause une prolongation réversible de l'intervalle PR et une réduction de la fréquence cardiaque au début du traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La diminution de la fréquence cardiaque est maximale dans les 6 heures après la prise de la première dose, et 70 % de l'effet chronotrope négatif est atteint le premier jour. La fréquence cardiaque revient progressivement à sa valeur initiale après 1 mois de traitement prolongé.

Les réponses autonomes du cœur, y compris la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'exercice, ne sont pas modifiées par le fingolimod.

Au début du traitement par le fingolimod, il y a augmentation du nombre d'extrasystoles auriculaires, mais pas d'augmentation de la fréquence des cas de fibrillation ou de flutter auriculaire, d'arythmie ventriculaire ou d'ectopie. Le traitement par le fingolimod n'est pas associé à une diminution du débit cardiaque.

La diminution de la fréquence cardiaque provoquée par le fingolimod est réversible avec l'atropine, l'isoprotérénol (isoprénaline) ou le salmétérol.

Étude approfondie sur l'intervalle QT

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée à double insu avec groupes parallèles, des volontaires sains ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo (n = 55), le fingolimod à 1,25 mg (n = 53) ou le fingolimod à 2,5 mg (n = 61) pendant 7 jours. On a procédé à l'administration d'une dose d'attaque afin d'atteindre l'état d'équilibre plus rapidement qu'à l'ordinaire. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée. Une série d'électrocardiogrammes a été réalisée durant 12 heures au début de l'étude et le 7^e jour du traitement. Le fingolimod a été associé à une prolongation statistiquement significative de l'intervalle QTc à toutes les mesures réalisées le 7^e jour, qui a atteint un maximum de 10,9 ms (IC à 90 % : 7,88-13,91) 6 heures après l'administration dans le groupe traité par le fingolimod à 1,25 mg et de 11,1 ms (IC à 90 % : 7,56-14,62) au même moment dans le groupe traité par le fingolimod à 2,5 mg.

Tension artérielle

L'administration en aiguë par le fingolimod a entraîné une diminution statistiquement significative des tensions artérielles systolique et diastolique en position debout le premier jour du traitement, de 2 à 14 heures après l'administration du médicament. La baisse maximale s'établissait à -9,5 mmHg (systolique) et à -7,6 mmHg (diastolique) 6 heures après la prise du médicament dans le groupe traité par le fingolimod à 1,25 mg. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée. L'administration prolongée a provoqué une hausse des tensions artérielles systolique et diastolique significative sur le plan statistique le 28^e jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Tension artérielle).

Fonction respiratoire

L'administration de doses uniques de fingolimod égales ou supérieures à 5 mg (10 fois la dose recommandée) est associée à une augmentation de la résistance des voies aériennes proportionnelle à la dose. Au cours d'une étude de 14 jours sur l'administration de fingolimod à raison de 0,5 mg, de 1,25 mg ou de 5 mg par jour, le médicament n'a pas été associé à une altération de l'oxygénation, ni à une désaturation en oxygène à l'effort, ni même à une augmentation de la réactivité des voies aériennes à la méthacholine. Les sujets qui ont reçu le traitement par le fingolimod présentaient une réponse normale aux bronchodilatateurs de la classe des bêta-agonistes.

Lors d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de sujets atteints d'asthme modéré, mais non de sclérose en plaques, à qui on a administré du fingolimod aux doses de 0,5 mg, de 1,25 mg et de 2,5 mg ou un placebo durant 10 jours (n = 9 sujets par groupe), une réduction significative de 10 % de l'aire moyenne sous la courbe de l'effet en fonction du temps sur le VEMS, après des délais égaux et correction en fonction des valeurs de départ, a été observée de 0 à 6 heures après l'administration du fingolimod au jour 10 chez les patients qui ont reçu la dose de 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée). Cependant, les variations du VEMS dans les groupes ayant reçu le fingolimod à 0,5 mg et à 2,5 mg n'étaient pas statistiquement différentes de celles observées dans le groupe placebo. Le fingolimod à 1,25 mg a néanmoins multiplié par 5 l'utilisation de bêta-agonistes à courte durée d'action de secours. Leur emploi a été 2 fois supérieur (augmentation non significative sur le plan statistique) dans le groupe fingolimod à 0,5 mg.

Pharmacocinétique

Absorption : Les paramètres pharmacocinétiques de GILENYA à 0,5 mg observés après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Fingolimod		Fingolimod phosphorylé	
	Dose unique	État d'équilibre	Dose unique	État d'équilibre
T _{max} , h	12	12	6	6
C _{max} , ng/mL	0,42	3,66	0,45	1,81
ASC ₀₋₂₄ , ng.h/mL	7,84	76,1	6,1	33,1

Les valeurs représentent les moyennes, sauf dans le cas du T_{max} (médiane)

L'absorption du fingolimod est lente (T_{max} de 12 à 16 heures) et importante (≥ 85 %, selon la quantité de substance radioactive excrétée dans l'urine et la quantité de métabolites excrétés dans les fèces extrapolées à l'infini). Après l'administration par voie orale, la biodisponibilité apparente absolue est de 93 %.

L'ingestion de nourriture ne modifie pas la C_{max}, ni l'exposition (ASC), du fingolimod ou du fingolimod phosphorylé. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est accru lorsque GILENYA est pris avec des aliments. GILENYA peut être pris avec ou sans nourriture (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les concentrations sanguines à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de 1 à 2 mois d'administration du médicament 1 fois par jour et sont environ 10 fois supérieures à la concentration atteinte après la première dose.

Distribution : Le fingolimod se distribue largement dans les globules rouges, à une fraction de

86 % dans ces derniers. La fraction de fingolimod phosphorylé dans les globules rouges est moindre (< 17 %). Le fingolimod et le fingolimod phosphorylé sont fortement liés aux protéines (> 99,7 %). La liaison du fingolimod et du fingolimod phosphorylé aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale.

Le fingolimod se distribue de manière importante dans les tissus de l'organisme, son volume de distribution étant d'environ 1200 ± 260 L.

Métabolisme : Chez l'humain, la biotransformation du fingolimod s'effectue au moyen de trois mécanismes principaux : 1) phosphorylation stéréosélective réversible en l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé, 2) biotransformation oxydative catalysée principalement par la CYP4F2 et possiblement par d'autres isoenzymes 4F du CYP, puis dégradation ressemblant à celle des acides gras en métabolites inactifs et 3) formation de céramides non polaires pharmacologiquement inactifs analogues au fingolimod.

Après l'administration d'une dose unique de fingolimod marqué au ^{14}C , les principaux composés liés au fingolimod trouvés dans le sang, selon leur contribution à l'ASC jusqu'à 816 heures après l'administration de l'ensemble des composés radiomarqués, ont été le fingolimod (23,3 %), le fingolimod phosphorylé (10,3 %) et des métabolites inactifs (métabolite acide carboxylique M3 [8,3 %], métabolite céramide M29 [8,9 %] et métabolite céramide M30 [7,3 %]).

Excrétion : La clairance sanguine du fingolimod est de $6,3 \pm 2,3$ L/h, et sa demi-vie apparente moyenne ($t_{1/2}$) est de 6 à 9 jours. Les concentrations sanguines de fingolimod phosphorylé diminuent parallèlement à celles du fingolimod durant la phase terminale; les deux substances ont une demi-vie similaire.

Après l'administration par voie orale, environ 81 % de la dose est excrétée lentement dans l'urine sous forme de métabolites inactifs. Le fingolimod et le fingolimod phosphorylé ne sont pas excrétés intacts dans l'urine, mais ils sont les principaux composés retrouvés dans les fèces en des quantités qui représentent moins de 2,5 % de la dose chacun. Après 34 jours, 89 % de la dose administrée est récupérée.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents : Les concentrations de fingolimod phosphorylé observées à l'état d'équilibre chez l'enfant et l'adolescent sont semblables à celles qu'affichent les adultes.

Chez l'enfant et l'adolescent âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de SEP, la concentration médiane de fingolimod phosphorylé (fingolimod-P) s'établissait à 1,10 ng/mL, comparativement à 1,35 ng/mL chez l'adulte atteint de SEP.

Chez l'enfant et l'adolescent, les concentrations de fingolimod phosphorylé semblent augmenter de façon proportionnelle à la dose, après l'administration répétée de fingolimod à raison de 0,25 ou de 0,5 mg 1 fois par jour.

Les concentrations de fingolimod phosphorylé à l'état d'équilibre baissaient à mesure qu'augmentait le poids corporel.

L'innocuité et l'efficacité de GILENYA chez les patients de moins de 10 ans n'ont pas été étudiées.

Personnes âgées : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études cliniques sur GILENYA, il est impossible de déterminer si l'innocuité et l'efficacité de GILENYA sont différentes chez les personnes âgées par rapport aux patients jeunes. En raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de GILENYA, et une surveillance accrue ou plus fréquente du patient âgé peut être nécessaire.

Sexe : Le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du fingolimod et du fingolimod phosphorylé.

Race : Les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du fingolimod et du fingolimod phosphorylé n'ont pas d'importance clinique.

Insuffisance hépatique : On a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de fingolimod (1 ou 5 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh); la C_{max} du fingolimod était la même que chez des sujets sains, mais l'ASC était plus élevée de 12 %, de 44 % et de 103 %, respectivement dans les cas légers, modérés et graves. La demi-vie d'élimination apparente est normale dans les cas d'insuffisance hépatique légère, mais prolongée de 49 à 50 % dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Le retour à la normale du nombre de lymphocytes était approximativement 4 fois plus lent chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique grave que chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. GILENYA est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières). GILENYA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). On ignore si les patients ayant une insuffisance hépatique sont exposés à un risque accru d'obtenir des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique ou encore de présenter des lésions hépatiques de gravité accrue ou d'autres effets indésirables durant le traitement par GILENYA.

Insuffisance rénale : L'insuffisance rénale grave accroît la C_{max} et l'ASC du fingolimod de 32 % et de 43 %, respectivement et celles du fingolimod phosphorylé, de 25 % et de 14 %, respectivement. La demi-vie d'élimination apparente est inchangée pour les deux paramètres d'analyse. L'exposition aux métabolites du fingolimod a connu une augmentation marquée, se traduisant par une multiplication par 14 de l'ASC du métabolite M3. Comme la toxicité de ce métabolite n'a pas été caractérisée de façon exhaustive, la portée clinique d'une telle augmentation de l'exposition demeure inconnue.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de GILENYA chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

La pharmacocinétique du fingolimod et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les sujets qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver GILENYA (fingolimod) à une température variant entre 15 et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Garder GILENYA hors de la portée et de la vue des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GILENYA (fingolimod) est offert en gélules dures contenant 0,25 mg ou 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod).

Chaque gélule à 0,5 mg a un corps blanc opaque et un capuchon jaune vif opaque; elle porte l'inscription « FTY 0.5 mg » imprimée de manière radiale à l'encre noire sur le capuchon ainsi que deux bandes imprimées de manière radiale à l'encre jaune sur le corps. Offert en boîtes de 7 gélules (1 plaquette alvéolée contenant 7 gélules; échantillon médical) ou de 28 gélules (2 plaquettes alvéolées contenant 14 gélules).

Chaque gélule à 0,25 mg a un corps et un capuchon ivoire opaque; elle porte l'inscription « FTY 0.25 mg » imprimée de manière radiale à l'encre noire sur le capuchon ainsi qu'une bande imprimée de manière radiale à l'encre noire sur le corps. Offert en boîtes de 28 gélules (2 plaquettes alvéolées contenant 14 gélules).

Ingrédients non médicinaux de la gélule à 0,5 mg : stéarate de magnésium, mannitol; composition de la coquille de la gélule : dioxyde de titane, gélatine et oxyde de fer jaune.

Ingrédients non médicinaux de la gélule à 0,25 mg : mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylbétadex, stéarate de magnésium; composition de la coquille de la gélule : gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

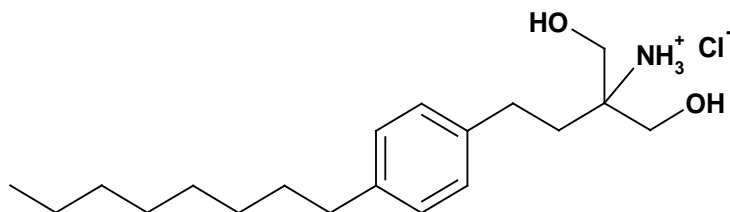
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de fingolimod

Nom chimique : chlorhydrate de 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$
343,93

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Poudre blanche à pratiquement blanche

Solubilité : Très soluble dans l'eau.

pH : Le pH de la solution à 1 % dans l'eau entre 22 et 25 °C est de 4,0.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques des sujets et plan de l'essai

Tableau 2. Résumé des données démographiques sur les sujets adultes des essais cliniques qui étaient atteints de sclérose en plaques rémittente

N° de l'étude	Plan de l'essai	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Étude D2301 (FREEDOMS)	Essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	GILENYA à 0,5 mg ou à 1,25 mg, ou placebo, 1 fois par jour (voie orale)	GILENYA à 0,5 mg : n = 425 GILENYA à 1,25 mg : n = 429	37,1 (17 à 55 ans)	Hommes : 30,1 % Femmes : 69,9 %

		Étude de 2 ans	Placebo : n = 418		
Étude D2302 (TRANSFORMS)	Essai à double insu, contrôlé par un agent actif (interféron bêta-1a à 30 µg, par voie i.m., 1 fois par semaine [Avonex]) avec répartition aléatoire et double placebo	GILENYA à 0,5 mg ou à 1,25 mg (voie orale), ou Avonex à 30 µg, 1 fois par semaine (voie i.m.) Étude de 1 an	GILENYA à 0,5 mg : n = 429 GILENYA à 1,25 mg : n = 420 Avonex : n = 431	36,2 (18 à 55 ans)	Hommes : 32,7 % Femmes : 67,3 %

Tableau 3 – Résumé des données démographiques sur les enfants et les adolescents participant à l’essai clinique sur la sclérose en plaques récurrente

N° de l’étude	Plan de l’essai	Dose, voie d’administration et durée	Sujets de l’étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
Étude D2311 (PARADIGMS)	Essai à double insu, contrôlé par un agent actif (interféron bêta-1a à 30 µg, par voie i.m., 1 fois par semaine [Avonex]) avec répartition aléatoire	GILENYA à 0,25 mg ou à 0,5 mg, 1 fois par jour (voie orale) ou Avonex à 30 µg, 1 fois par semaine (voie i.m.) Étude de 1 an	GILENYA à 0,25 mg et à 0,5 mg : n = 107 Avonex : n = 108	15,3 (10 à 18 ans)	Garçons : 37,7 % Filles : 62,3 %

L’efficacité de GILENYA (fingolimod) a été démontrée dans le cadre de deux études durant lesquelles les doses de 0,5 mg et de 1,25 mg 1 fois par jour de GILENYA ont été évaluées chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente. Les deux études comprenaient des patients qui avaient subi au moins 2 poussées cliniques au cours des 2 années qui précédaient la répartition aléatoire, ou au moins 1 poussée clinique au cours de l’année qui précédaient la répartition aléatoire, et dont le score à l’échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) se situait entre 0 et 5,5.

L’efficacité et l’innocuité de GILENYA administré à raison de 0,25 mg ou de 0,5 mg 1 fois par jour (dose calculée selon le poids corporel et l’exposition) ont également été établies chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente.

Étude D2301 (FREEDOMS)

L'étude FREEDOMS est un essai de phase III à double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire, d'une durée de 2 ans, qui a été mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques rémittente qui n'avaient pas reçu d'interféron bêta ni d'acétate de glatiramère au cours des 3 mois précédents et qui n'avaient pas reçu de natalizumab au cours des 6 mois précédents. Des examens neurologiques ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les trois mois, ainsi qu'au moment où une poussée était soupçonnée. Des examens d'IRM ont été effectués au moment de la visite de sélection ainsi qu'aux 6^e, 12^e et 24^e mois. Le paramètre principal était le taux annualisé des poussées.

L'âge médian était de 37 ans, la durée médiane de la maladie était de 6,7 ans et le score médian sur l'échelle EDSS au début de l'étude était de 2,0. Environ 40 % des patients avaient déjà reçu d'autres traitements de fond avant d'être admis à l'étude, l'interféron bêta étant le traitement antérieur le plus couramment utilisé (par 29 % de l'ensemble des patients). Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : fingolimod à 0,5 mg (n = 425), fingolimod à 1,25 mg (n = 429) ou placebo (n = 418). Ils ont reçu leur traitement pendant une période pouvant atteindre 24 mois. La durée médiane du traitement a été de 717 jours pour la dose de 0,5 mg, de 715 jours pour la dose de 1,25 mg et de 718,5 jours pour le placebo.

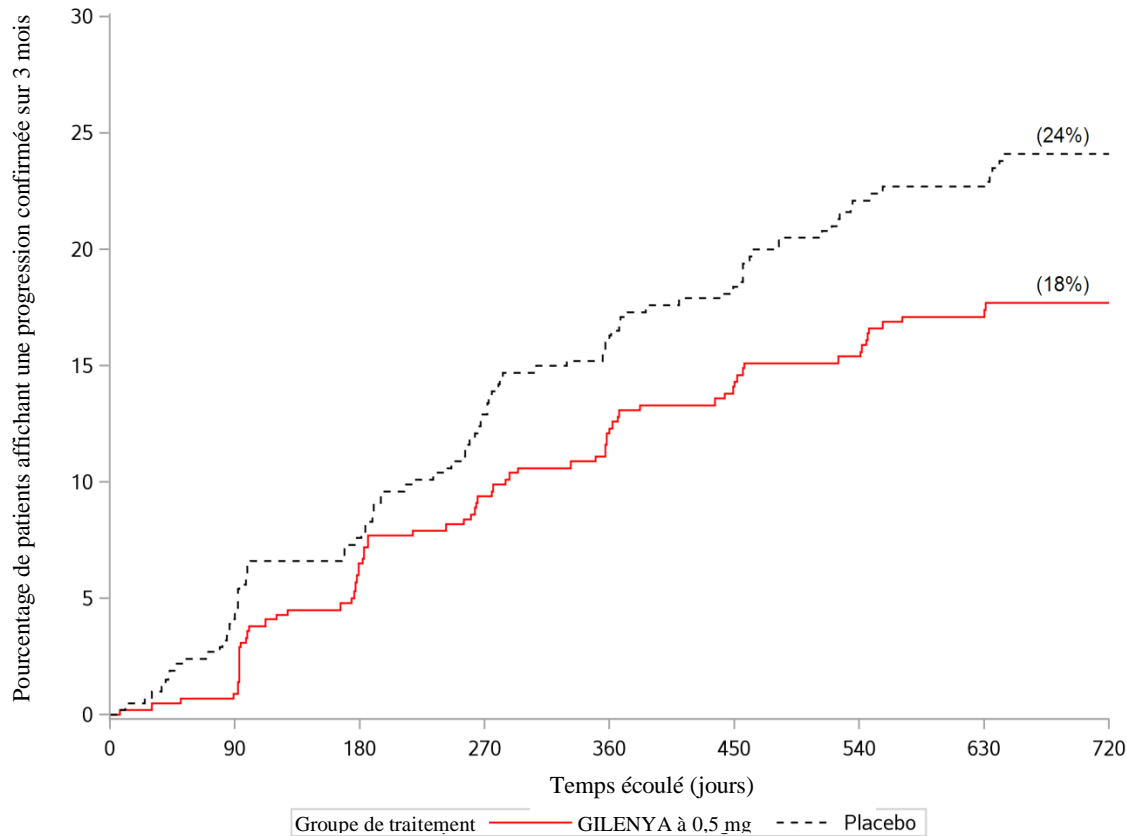
Le paramètre principal de l'étude, soit le taux annualisé des poussées, était significativement plus faible chez les patients traités par GILENYA que chez les patients qui ont reçu le placebo, la réduction relative des poussées étant de 54 % chez les patients du groupe GILENYA à 0,5 mg. Le paramètre secondaire d'importance était le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois, mesurée par une augmentation de 1 point sur l'échelle EDSS, par rapport au score initial (augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial sur l'échelle EDSS était de 5,5) maintenue pendant 3 mois. Le temps écoulé avant la progression de l'incapacité maintenue pendant 3 mois était significativement plus long chez les patients traités par GILENYA que chez les patients qui prenaient le placebo. La dose de 1,25 mg n'a procuré aucun bienfait additionnel par rapport à la dose de 0,5 mg. Les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter du paramètre principal et du paramètre secondaire d'importance de l'étude FREEDOMS sont présentés dans le tableau 3 et la figure 1.

Tableau 4. Résultats de l'étude FREEDOMS

	GILENYA à 0,5 mg n = 425	Placebo n = 418	Valeur de p
Principal paramètre			
Taux annualisé des poussées [†]	0,18	0,40	< 0,001
Paramètre secondaire d'importance			
Estimation du pourcentage (erreur type) de patients sans progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois au 24 ^e mois, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier	82,3 (1,89)	75,9 (2,17)	0,026
Rapport des risques instantanés de la progression de l'incapacité (IC à 95 %)	0,70 (0,52-0,96)		0,024

[†] Établie en fonction des poussées confirmées. La poussée était définie comme la présence de symptômes neurologiques combinée à une augmentation de > 0,5 point du score total à l'échelle EDSS ou à une augmentation de 1 point à chacun des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels ou encore à une augmentation de 2 points à l'un des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels (à l'exclusion des scores relatifs aux systèmes fonctionnels du cerveau et des intestins et de la vessie). La valeur de *p* a été établie par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du groupe de pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.

Figure 1 Temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois – Étude D2301 (population en intention de traiter)



$p = 0,026$ pour GILENYA vs le placebo.

Le temps écoulé avant la progression de l'incapacité était significativement plus long dans le groupe GILENYA que dans le groupe placebo.

Les paramètres secondaires relatifs à l'IRM comprenaient le nombre de nouvelles lésions en T2, le nombre de lésions en T2 qui ont augmenté de volume (lésions évolutives), le nombre de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium et le taux d'atrophie cérébrale. En 24 mois de traitement, le nombre moyen de lésions évolutives en T2 était de 2,5 chez les patients traités par GILENYA à 0,5 mg et de 9,8 chez les patients sous placebo ($p < 0,001$), ce qui représente une réduction relative de 74 %. Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 24 mois était de 0,2 dans le groupe GILENYA comparativement à 1,1 dans le groupe placebo ($p < 0,001$), soit une réduction relative de 81 %. Le taux d'atrophie cérébrale (pourcentage moyen de changement du volume total du cerveau) sur 24 mois était moindre lors du traitement par GILENYA (-0,8 %) qu'avec la prise du placebo (-1,3 %) ($p < 0,001$). Les variations du volume cérébral étaient également significatives à 6 et à 12 mois.

Étude D2302 (TRANSFORMS)

L'étude TRANSFORMS est un essai de phase III à double insu, contrôlé par agent actif (interféron bêta-1a), avec répartition aléatoire et double placebo, d'une durée de 1 an qui a été menée auprès de patients atteints de sclérose en plaques rémittente qui n'avaient pas reçu de natalizumab au cours des 6 mois précédents. Les patients pouvaient cependant avoir suivi un traitement par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère jusqu'au moment de la répartition aléatoire.

Des examens neurologiques ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les 3 mois, ainsi qu'au moment où une poussée était soupçonnée. Des examens d'IRM ont été effectués au moment de la visite de sélection ainsi qu'au 12^e mois. Le paramètre principal était le taux annualisé des poussées.

L'âge médian était de 36 ans, la durée médiane de la maladie était de 5,9 ans et le score médian sur l'échelle EDSS au début de l'étude était de 2,0. Environ 57 % des patients avaient déjà reçu d'autres traitements de fond avant d'être admis à l'étude, l'interféron bêta étant le traitement antérieur le plus couramment utilisé (par 49 % de l'ensemble des patients). Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : fingolimod à 0,5 mg (n = 429), fingolimod à 1,25 mg (n = 420) ou interféron bêta-1a à 30 µg par voie intramusculaire 1 fois par semaine (n = 431). Ils ont reçu leur traitement pendant une période pouvant atteindre 12 mois. La durée médiane du traitement a été de 365 jours pour la dose de 0,5 mg, de 364 jours pour la dose de 1,25 mg et de 361 jours pour l'interféron bêta-1a.

Le taux annualisé des poussées était significativement plus faible chez les patients traités par GILENYA que chez les patients qui ont reçu de l'interféron bêta-1a, une réduction relative de 52 % ayant été observée chez les patients traités par GILENYA. La dose de 1,25 mg n'a procuré aucun bienfait additionnel par rapport à la dose de 0,5 mg.

Les paramètres secondaires d'importance étaient le nombre de lésions en T2 qui sont apparues ou ont augmenté de volume et le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois, mesurée par une augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle EDSS, par rapport au score initial (augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial sur l'échelle EDSS était de 5,5) maintenue pendant 3 mois. Le nombre de lésions en T2 qui sont apparues ou ont augmenté de volume était significativement plus faible chez les patients sous GILENYA que chez les patients sous interféron bêta-1a. Il n'y avait pas de différence significative entre GILENYA et l'interféron bêta-1a, après un an, quant au temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre la dose de 0,5 mg et celle de 1,25 mg pour les divers paramètres. Les résultats relatifs au paramètre principal et aux paramètres secondaires d'importance de cette étude sont présentés au Tableau 4.

Tableau 5. Résultats de l'étude TRANSFORMS

	GILENYA à 0,5 mg n = 429	Interféron bêta-1a à 30 µg n = 431	Valeur de p
Paramètre principal			
Taux annualisé des poussées ¹	0,16	0,33	< 0,001
Paramètres secondaires d'importance			
IRM			
Nombre moyen (médiane) de nouvelles lésions en T2 ou de lésions qui ont augmenté de volume sur 12 mois ²	1,6 (0)	2,6 (1,0)	0,002
Progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois			
Estimation du pourcentage (erreur type) de patients sans progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois au 12 ^e mois, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier	94,1 (1,25)	92,1 (1,33)	0,24
Rapport des risques instantanés de la progression de l'incapacité (IC à 95 %)	0,71 (0,42-1,21)		0,21

¹ Établie en fonction des poussées confirmées. La poussée était définie comme la présence de symptômes neurologiques combinée à une augmentation de > 0,5 point du score total à l'échelle EDSS ou à une augmentation de 1 point à chacun des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels ou encore à une augmentation de 2 points à l'un des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels (à l'exclusion des scores relatifs aux systèmes fonctionnels du cerveau et des intestins et de la vessie). La valeur de *p* a été établie par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du groupe de pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.

² Analyse statistique réalisée au moyen d'une régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.

Les autres paramètres secondaires comportaient la proportion de patients n'ayant pas eu de poussée, le nombre de lésions en T1 rehaussées au gadolinium et le taux d'atrophie cérébrale. La proportion de patients n'ayant pas eu de poussée après 12 mois s'établissait à 83 % dans le groupe GILENYA à 0,5 mg et à 70 % dans le groupe interféron bêta-1a ($p < 0,001$). Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 12 mois était de 0,2 pour GILENYA par rapport à 0,5 pour l'interféron bêta-1a ($p < 0,001$), soit une réduction relative de 60 %. Le taux d'atrophie cérébrale (pourcentage moyen de changement du volume total du cerveau) sur 12 mois était moindre lors du traitement par GILENYA (-0,3 %) qu'avec la prise de l'interféron bêta-1a (-0,5 %) ($p < 0,001$).

Les résultats groupés des études D2301 et D2302 ont révélé une réduction constante du taux annualisé des poussées avec le fingolimod par rapport à ce qui a été constaté avec l'agent de comparaison dans les sous-groupes définis par le sexe, l'âge, les traitements antérieurs contre la sclérose en plaques, l'activité de la maladie et le degré initial d'incapacité.

Étude D2311 (PARADIGMS) – Enfants et adolescents âgés de 10 à < 18 ans

L'étude PARADIGMS est un essai multicentrique contrôlé par agent actif d'une durée flexible pouvant atteindre 24 mois, mené à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du fingolimod à celles de l'interféron bêta-1a chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques. Les sujets étaient autorisés à poursuivre leur traitement par l'interféron bêta, le fumarate de diméthyl ou l'acétate de glatiramère jusqu'au moment de la répartition aléatoire. Des examens neurologiques ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les 3 mois, ainsi qu'au moment où une poussée était soupçonnée. Des examens d'IRM ont été effectués au moment de la visite de sélection, puis tous les 6 mois tout au long de l'étude. Le paramètre principal était le taux annualisé des poussées.

L'âge médian était de 16 ans, la durée médiane de la maladie (calculée à partir de l'apparition du premier symptôme) était de 1,5 an, et le score médian sur l'échelle EDSS au début de l'étude était de 1,5. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le fingolimod ou l'interféron bêta-1a par voie intramusculaire, 1 fois par semaine pendant une période pouvant atteindre 24 mois. La durée médiane du traitement à l'étude s'est chiffrée à 634 jours dans le groupe fingolimod et à 547 jours dans le groupe interféron bêta-1a.

Le paramètre principal de l'étude, soit le taux annualisé des poussées, était significativement plus faible sous fingolimod que sous interféron bêta-1a (réduction relative du taux annualisé des poussées de 81,9 %). Le paramètre secondaire d'importance, soit le taux annualisé de lésions en T2 nouvellement apparues ou ayant augmenté de volume entre le début et le 24^e mois de l'étude, était lui aussi significativement plus faible chez les patients traités par le fingolimod que chez ceux qui ont reçu l'interféron bêta-1a.

Les résultats relatifs au paramètre principal et au paramètre secondaire d'importance de cette étude sont présentés au Tableau 6.

Tableau 6. Résultats de l'étude PARADIGMS

	Fingolimod à 0,25 mg ou à 0,5 mg N = 107	Interféron bêta-1a à 30 µg (voie i.m.) N = 107[#]	Valeur de <i>p</i>
Paramètre principal			
Taux annualisé des poussées	0,122	0,675	$p < 0,001^*$
Réduction relative (%)	81,9		
Paramètre secondaire d'importance			
IRM			
Taux annualisé de lésions en T2 nouvelles ou ayant augmenté de volume	N = 106	N = 102	
Moyenne corrigée	4,393	9,269	$p < 0,001^*$
Réduction relative (%)	52,6		

Toutes les analyses relatives aux paramètres cliniques ont porté sur l'ensemble d'analyse intégral. Les analyses relatives aux examens d'IRM ont porté sur l'ensemble de données évaluable.

[#] Un des patients assignés aléatoirement à l'interféron bêta-1a à 30 µg/semaine par voie i.m. était incapable d'avaler les gélules placebo et a dû être retiré de l'étude. Il a donc été exclu des ensembles d'analyse intégral et d'analyse de l'innocuité.

* Valeur statistiquement significative vs l'interféron bêta-1a par voie i.m. (seuil bilatéral de 0,05)

Détermination des valeurs de *p* – taux annualisé global des poussées : par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, de la région et du statut pubertaire (facteur de stratification dans le système interactif de réponse vocale [SIRV]); taux annualisé de lésions en T2 nouvelles ou ayant augmenté de volume : par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, de la région, du statut pubertaire (facteur de stratification dans le système interactif de réponse vocale [SIRV]) et du nombre de lésions en T2 au départ (facteur de décalage : durée de la participation à l'étude).

Les autres paramètres secondaires comportaient la proportion de patients n'ayant pas eu de poussée, le nombre de lésions en T1 rehaussées au gadolinium et le taux d'atrophie cérébrale. La proportion de patients n'ayant pas eu de poussée après 24 mois s'établissait à 85,7 % dans le groupe fingolimod et à 38,8 % dans le groupe interféron bêta-1a ($p < 0,001$). Le nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium (par examen) à 24 mois était de 0,436 pour le fingolimod par rapport à 1,282 pour l'interféron bêta-1a ($p < 0,001$), soit une réduction relative de 66 %. Le taux annualisé d'atrophie cérébrale entre le début de l'étude et le 24^e mois (moyenne des moindres carrés) a été significativement réduit avec le fingolimod (-0,48) comparativement à l'interféron bêta-1a (-0,8; $p = 0,014$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

La liaison du fingolimod phosphorylé aux récepteurs de la S1P situés sur les lymphocytes entraîne l'internalisation et le blocage fonctionnel des récepteurs S1P. Il s'ensuit une réduction de la sortie des lymphocytes des organes lymphatiques dépendante de la S1P et, chez l'animal, une diminution du nombre de cellules autoréactives qui envahissent le système nerveux central. Des études réalisées chez l'animal et des études *in vitro* portent à croire que le fingolimod peut pénétrer le système nerveux central et qu'il pourrait également exercer son effet par une interaction avec les récepteurs de la S1P situés sur les cellules neurales.

Pharmacocinétique non clinique

La pharmacocinétique et la disposition du fingolimod, de ses métabolites et du fingolimod phosphorylé (sous la forme de ses énantiomères S et R, soit l'AML629 et l'AML627, respectivement) ont été examinés chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le macaque de Buffon.

Le fingolimod et le fingolimod phosphorylé étaient des composés majeurs liés au médicament chez toutes les espèces, y compris l'humain. Le devenir du fingolimod et du fingolimod phosphorylé s'est révélé similaire chez toutes les espèces évaluées, y compris l'humain. Le fingolimod phosphorylé était présent uniquement sous la forme de l'énantiomère S. La biodisponibilité absolue du fingolimod après son administration par voie orale était élevée, voire complète, chez les animaux et les humains. L'exposition générale au fingolimod était le plus souvent proportionnelle à la dose et ne variait pas selon le sexe. Le fingolimod s'est accumulé dans le cerveau des rats et des chiens ainsi que dans le cerveau et les poumons des macaques de Buffon après de multiples administrations par voie orale. Après l'arrêt de l'administration du médicament, le fingolimod a lentement été éliminé du cerveau des rats et des macaques.

La biotransformation du fingolimod chez les animaux et l'humain s'effectue de trois façons : (i) phosphorylation stéréosélective réversible en l'énantiomère S du fingolimod phosphorylé (ii) hydroxylation du groupement méthyle terminal de la chaîne octyle (principalement catalysée par la CYP4F2), suivie d'une oxydation rapide entraînant la formation d'un métabolite acide carboxylique qui est ensuite soumis à une biotransformation par un mécanisme s'apparentant à la β -oxydation se traduisant par la perte de deux atomes de carbone au profit d'autres métabolites acides carboxyliques, (iii) formation de céramides non polaires analogues au fingolimod. Essentiellement, les mêmes métabolites du fingolimod que chez l'humain sont formés chez au moins une espèce animale *in vivo* et/ou *in vitro*, ce qui valide la sélection des espèces soumises aux tests toxicologiques.

Le fingolimod a été éliminé principalement par oxydation (CYP4F2). Le fingolimod phosphorylé semble avoir été éliminé principalement par une déphosphorylation le retransformant en fingolimod. L'oxydation directe du fingolimod phosphorylé est négligeable chez toutes les espèces, y compris l'humain. L'excrétion rénale de fingolimod sous forme inchangée n'a pas été

observée. L'excrétion du fingolimod sous forme inchangée et du fingolimod phosphorylé dans les fèces était mineure.

La participation de multiples isoenzymes du cytochrome P450 à l'oxydation du fingolimod indique que le métabolisme du fingolimod pourrait ne pas être inhibé facilement et complètement par un seul inhibiteur d'une isoenzyme particulière du cytochrome P450. Le risque d'interactions médicamenteuses entre le fingolimod et des comédicaments attribuables aux enzymes du cytochrome P450 et au captage hépatique ainsi qu'aux systèmes d'efflux apparaît faible. On ne s'attend pas à ce que le fingolimod et l'AML629 inhibent la clairance des comédicaments métabolisés par le cytochrome P450. Le fingolimod n'induit pas ses propres enzymes métabolisantes hépatiques ni celles de ses comédicaments potentiels.

Pharmacologie de l'innocuité

On a noté une légère inhibition du gène hERG (25 % ou 18 %) à la limite de solubilité du fingolimod ou de l'énantiomère S pharmacologiquement actif (0,5 µM ou 0,4 µM) dans des cellules HEK293 ayant fait l'objet d'une transfection stable.

Dans un modèle de cœur de lapin perfusé de Langendorff, le fingolimod phosphorylé a allongé le cycle et diminué la perfusion coronarienne aux concentrations cibles, à savoir de 10 à 100 nM.

Administré par voie orale à raison de 10 mg/kg, le fingolimod a significativement diminué la fréquence cardiaque et augmenté les tensions artérielles systolique et diastolique chez des macaques de Buffon mâles conscients et pouvant se mouvoir librement.

Chez le cobaye anesthésié, l'administration par voie intraveineuse (i.v.) de doses de 0,01 et de 0,1 mg/kg de l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé a ralenti la fréquence cardiaque, diminué la tension artérielle, allongé l'intervalle PR et provoqué une arythmie sinusale. Comme la toxine coquelucheuse a inhibé la diminution de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle PR provoqués par l'énantiomère S du fingolimod phosphorylé, un récepteur S1P couplé à la protéine G α i/o pourrait être en cause.

Chez le rat sous anesthésie, le fingolimod phosphorylé administré par voie i.v. a diminué la fréquence cardiaque et provoqué une arythmie sinusale à la dose de 0,3 mg/kg, allongé l'intervalle PR et diminué le volume courant à des doses supérieures à 0,03 mg/kg, et diminué la ventilation-minute à la dose de 0,03 mg/kg. La toxine coquelucheuse a inhibé la diminution de la fréquence cardiaque, l'allongement de l'intervalle PR, le bloc auriculo-ventriculaire (AV) et la diminution du volume courant provoqués par le fingolimod phosphorylé.

On a observé une dyspnée, une bradycardie et, sur le tracé de l'ECG, un bloc sino-auriculaire, un bloc AV, des modifications évoquant un bloc de branche gauche, des complexes auriculaires prématurés et des extrasystoles ventriculaires aux doses de 0,1 et/ou 0,5 mg/kg chez des rats qui avaient reçu l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé par voie i.v.

Chez le chien, l'augmentation graduelle de la dose orale quotidienne de fingolimod, de 0,1 à

10 mg/kg, s'est traduite par une diminution de la fréquence cardiaque et une augmentation de la tension artérielle moins prononcées que celles observées avec l'administration d'une dose orale de fingolimod $\geq 2,5$ mg/kg dès le premier jour. La fréquence des blocs AV et des extrasystoles ventriculaires s'est accrue chez les chiens traités par 10 mg/kg de fingolimod par voie orale.

Par ailleurs, le fingolimod administré par voie i.v. (3 et 10 mg/kg) a donné lieu à une intensification marquée et prolongée de la résistance des voies aériennes chez le rat anesthésié. Toutefois, un traitement préalable par la toxine *B. pertussis* a réduit la bronchoconstriction aiguë, ce qui permet de croire que les effets aigus du fingolimod empruntent des voies de signalisation mettant en jeu la protéine Gi fixant la GTP.

Chez des rats sous anesthésie, on a pu neutraliser la bronchoconstriction résultant de l'administration i.v. de fingolimod en injectant du salbutamol, agoniste des récepteurs bêta-2-adrénérgiques.

TOXICOLOGIE

Durant les études précliniques, le profil d'innocuité du fingolimod a été évalué chez des souris, des rats, des chiens et des singes.

Le fingolimod a une toxicité aiguë modérée. L'injection i.v. d'une dose unique de 50 mg/kg à des souris et de ≥ 25 mg/kg à des rats, de même que l'administration d'une dose ≥ 300 mg/kg par voie orale à des rats ont entraîné le décès de certains de ces animaux. En revanche, aucun décès n'a été constaté consécutivement à l'administration de doses uniques de 1000 ou de 2000 mg/kg par voie orale à des chiens. Les signes de toxicité aiguë, qui intéressaient l'appareil respiratoire, le SNC et l'appareil digestif, comprenaient la dyspnée, le manque de coordination, les tremblements, les convulsions, la somnolence et une diminution de l'activité locomotrice, ainsi que des ulcères du cardia chez les rongeurs et des vomissements de même que des selles molles chez les chiens.

Lors des études multidoses sur le traitement administré par voie orale, les principaux organes cibles ont été les poumons et les vaisseaux sanguins; dans certains cas, les effets observés chez les animaux aux doses administrées et à l'exposition générale correspondante n'étaient pas assortis d'une marge définie si l'on compare à l'exposition générale consécutive à la prise de la dose recommandée pour le traitement par voie orale chez l'être humain, soit 0,5 mg/jour.

On a par ailleurs systématiquement observé, avec un large éventail de doses et chez toutes les espèces animales étudiées, des effets sur le système lymphoïde, plus précisément une lymphopénie, une déplétion lymphoïde (zone corticale du thymus, rate et ganglions lymphatiques), ainsi qu'une coloration plus étendue et plus dense de la zone médullaire du thymus; il s'agit là essentiellement de manifestations attendues vu les propriétés pharmacologiques du fingolimod. L'apparition d'une protozoose digestive chez des singes traités à raison de 0,5 ou de 3 mg/kg était, croit-on, le fait d'une vulnérabilité accrue aux infections consécutive à l'immunosuppression. L'inflammation granulomateuse observée dans les poumons

de souris et la pneumonie diagnostiquée chez des rats et des chiens pourraient également découler de l'immunosuppression.

Les poumons se sont révélés des organes cibles sensibles chez toutes les espèces animales étudiées. À l'autopsie, on a noté un poids pulmonaire accru de même qu'une absence d'atélectasie ou une atélectasie insuffisante. On a également observé les altérations pulmonaires microscopiques suivantes : hypertrophie / hyperplasie des muscles lisses et/ou collagénisation interstitielle à la jonction broncho-alvéolaire, hyperdistension des alvéoles et augmentation des infiltrats de macrophages dans les alvéoles. Les altérations pulmonaires pathologiques se sont produites à une dose $\geq 0,1$ mg/kg chez le rat, $\geq 0,01$ mg/kg chez le chien et $\geq 0,5$ mg/kg chez le singe. Dans l'étude de 52 semaines menée chez le singe, une détresse respiratoire a été associée à l'administration de kétamine à des doses de fingolimod de 3 et de 10 mg/kg.

Chez des rats Wistar, on a observé une vasculopathie intéressant de multiples organes, dont les reins, la rate, le mésentère et l'encéphale. La dose la plus faible ayant déclenché cette manifestation était celle de 1,5 mg/kg dans l'étude de 26 semaines et celle de 0,15 mg/kg dans l'étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines. On a attribué aux effets hémodynamiques du fingolimod les lésions vasculaires présentes dans le cœur de chiens ayant reçu des doses ≥ 1 mg/kg.

Lors des études menées chez les rongeurs (souris : 5 mg/kg lors de l'étude de 13 semaines et $\geq 0,25$ mg/kg lors de l'étude de 104 semaines; rats : $\geq 0,3$ mg/kg lors de l'étude de 26 semaines et $\geq 0,05$ mg/kg lors de l'étude de 104 semaines), on a constaté la présence d'altérations rénales liées au traitement (néphropathie, basophilie tubulaire et/ou cylindres hyalins).

Chez des chiens traités par des doses relativement fortes, le système nerveux a été l'objet d'altérations pathologiques. Ainsi, on a constaté la présence d'infiltrats contenant des cellules mononucléées ou de cellules mononucléées périvasculaires dans l'encéphale ou la moelle épinière chez des animaux traités par des doses de 10 mg/kg (étude de 26 semaines) et de 30 mg/kg (étude de 4 semaines).

En règle générale, les manifestations liées au traitement observées lors des études de toxicologie multidoses se sont révélées potentiellement réversibles après l'arrêt du traitement, bien que dans certains cas, la récupération ait été incomplète.

La plupart des manifestations touchant le foie (hausse des transaminases chez le rat et le chien), l'hypophyse (vacuolisation et/ou atrophie des cellules antéhypophysaires chez le rat et le chien), la médullosurrénale (vacuolisation, diminution du nombre de cellules et fibrose chez le chien) et le tube digestif (érosion du cardia chez le rat, ulcères gastriques chez le chien) se sont produites à des doses relativement élevées et n'ont pas été observées systématiquement chez toutes les espèces.

Aucune observation de nature ophtalmoscopique liée au traitement n'a été faite lors des études de toxicologie. Chez un nombre restreint de rats traités par des doses $\geq 0,5$ mg/kg lors de l'étude de 104 semaines, l'examen histopathologique a révélé la présence d'une vasculopathie oculaire.

Aucun signe de cancérogénicité du fingolimod n'a été observé durant une étude biologique de 2 ans menée chez des rats à des doses orales de fingolimod atteignant la dose maximale tolérée de 2,5 mg/kg, qui représente une marge d'environ 50 fois l'exposition générale (ASC) associée à la dose quotidienne de 0,5 mg chez l'humain. Les principales lésions ayant contribué à la mortalité accrue chez les animaux traités à raison de 0,5 et de 2,5 mg/kg découlait de la vasculopathie et de la néphropathie. Dans le cadre d'une étude de 2 ans menée chez des souris, une augmentation de l'incidence des lymphomes malins a été observée à des doses de 0,25 mg/kg et plus, qui représentent une marge d'environ 6 fois l'exposition générale (ASC) associée à la dose quotidienne de 0,5 mg chez l'humain.

Le fingolimod ne s'est pas révélé mutagène lors du test d'Ames ni dans une lignée de cellules L5178Y de lymphome de souris in vitro. Aucun effet clastogène n'a été observé in vitro dans des cellules pulmonaires V79 de hamster chinois. Des aberrations chromosomiques numériques (polyploïdie) induites par le fingolimod se sont produites dans les cellules V79 à des concentrations de 3,7 µg/mL ou plus. Le fingolimod n'a pas été clastogène lors du test du micronoyau in vivo chez la souris et le rat.

Le fingolimod n'a eu aucun effet sur la numération ou la motilité des spermatozoïdes, pas plus que sur la fertilité des rats mâles ou femelles, et ce, jusqu'à la plus haute dose testée (10 mg/kg), qui représente une marge d'environ 150 fois l'exposition générale (ASC) chez l'humain à la dose quotidienne de 0,5 mg.

Le fingolimod a été tératogène chez des rates gravides qui ont reçu des doses de 0,1 mg/kg ou plus (ce qui correspond à au moins 2 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain) pendant l'organogenèse. Les malformations viscérales les plus courantes chez les fœtus comprenaient la persistance du tronc artériel commun et la communication interventriculaire. On sait que le récepteur ciblé par le fingolimod (récepteur de la sphingosine-1-phosphate) entre en jeu dans la formation vasculaire durant l'embryogenèse. On a observé une augmentation de la perte d'embryons après l'implantation chez les rates qui avaient reçu des doses de 1 mg/kg ou plus ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables à la dose de 3 mg/kg. Le fingolimod n'a pas été tératogène chez le lapin, mais on a noté une augmentation de la mortalité embryofœtale à des doses de 1,5 mg/kg ou plus (correspondant à une exposition comparable à celle que produit la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain) ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables et un retard de la croissance des fœtus à la dose de 5 mg/kg.

Chez les rats, on a noté une diminution du taux de survie des petits de la génération F1 peu après la naissance à des doses administrées pendant la gestation et l'allaitement qui n'avaient pas causé de toxicité maternelle (0,05; 0,15 et 0,5 mg/kg). Cela dit, le poids corporel, le développement, le comportement et la fertilité des rats de la génération F1 n'ont pas été altérés par le fingolimod.

Le fingolimod est passé dans le lait des animaux traités durant l'allaitement. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez les lapines gestantes.

Études sur les jeunes animaux

Deux études de toxicité ont été menées sur de jeunes rats. Au cours de la première étude, visant à évaluer les effets du médicament sur la fonction immunitaire, le fingolimod a été administré à raison de 0,5 ou de 5 mg/kg/jour pendant 9 semaines. On a constaté une diminution de la réponse immunitaire à des stimulations répétées au moyen de KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin* ou « hémocyanine de patelle »), qui n'a toutefois pas été jugée néfaste.

Dans le cadre de la deuxième étude, laquelle visait à évaluer les changements sur le comportement ou la fonction reproductive, le fingolimod a été administré à raison de doses quotidiennes de 0,3, de 1,5 ou de 7,5 mg/kg pendant 7 semaines. De légers effets sur la densité minérale osseuse et la réponse neurocomportementale de même qu'un retard de la maturation sexuelle ont été observés. Dans l'ensemble, les effets du traitement par le fingolimod observés chez les jeunes animaux se comparaient à ceux qu'on avait observés chez les rats adultes à des doses similaires, exception faite de l'absence d'hypertrophie du muscle lisse des poumons chez les rats. Chez ces derniers, les doses sans effet nocif observé (DSENO) étaient surtout tributaires d'effets non spécifiques sur le poids corporel et la consommation de nourriture que de manifestations toxiques.

RÉFÉRENCES

1. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis : therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*, 2009 158(5):1173-82.
2. Chitnis T, Arnold D.L, Banwell B, *et al.* Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2018 379(11):1017-27.
3. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, *et al.* FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011; 108(2):751-6.
4. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*; 2010; 33(2):91-101.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):402-15.
6. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, *et al.* Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50(8):540-4.
7. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, *et al.* Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007; 323(2):469-75.
8. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, *et al.* Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 305:70-77.
9. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, *et al.* Edg8/S1P5 : an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci*, 2005; 25(6):1459-1469.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, *et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):387-401.
11. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, *et al.* Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells*, 2007; 25(1):115-124.
12. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, *et al.* Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*, 2002 296(5566):346-349.

13. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, *et al.* Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004; 427(6972):355-360.
14. Miron VE, Schubart A, Antel JP. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci*, 2008; 274(1-2):13-17.
15. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, *et al.* FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol*, 2008; 63(1):61-71.
16. Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, *et al.* Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol*, 2005; 25(24):11113-11121.
17. Pham TH, Okada T, Matloubian M, *et al.* S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T-cell egress. *Immunity*, 2008; 28:122-33.
18. Schwab SR, Cyster JG. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol*, 2007; 8(12):1295-301.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr GILENYA^{MD}

Fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de GILENYA^{MD}, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur GILENYA. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

GILENYA est utilisé pour le traitement :

- des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) rémittente. GILENYA est généralement recommandé pour les patients atteints de SEP qui ne répondent pas de manière satisfaisante à au moins un des autres traitements contre la SEP ou ne les tolèrent pas.
- des enfants et des adolescents (âgés de 10 à < 18 ans) atteints de SEP récurrente.

Effets du médicament

GILENYA ne guérit pas la SEP, mais il aide à réduire la fréquence des poussées de la maladie ainsi que l'inflammation cérébrale (lésions cérébrales décelées lors des examens d'imagerie par résonance magnétique [IRM]). Il permet également de ralentir l'apparition de problèmes physiques causés par la SEP (évolution de l'invalidité).

GILENYA modifie la façon dont agit votre système immunitaire en réduisant la capacité des lymphocytes de se déplacer librement dans le corps, ce qui fait baisser le nombre de lymphocytes dans le sang et empêche ces derniers d'atteindre le cerveau et la moelle épinière. Cette action pourrait réduire l'inflammation et les lésions nerveuses attribuables à la SEP.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre GILENYA si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au fingolimod ou à n'importe quel autre ingrédient de GILENYA présenté dans le présent feuillet;
- avez un système immunitaire affaibli (immunodéprimé) en raison d'une maladie (syndrome d'immunodéficience) ou d'un traitement médicamenteux ou autre qui supprime la fonction immunitaire, comme un traitement anticancéreux ou une greffe de moelle osseuse;
- êtes atteint(e) d'une infection évolutive grave ou chronique

comme l'hépatite ou la tuberculose;

- êtes atteint(e) d'un cancer évolutif (sauf s'il s'agit d'une forme de cancer de la peau appelée *carcinome basocellulaire*).
- êtes atteint(e) d'une grave maladie du foie.
- avez eu, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles suivants : crise cardiaque, angine, AVC ou signes d'AVC, ou certains types d'insuffisance cardiaque.
- présentez certains types d'arythmie (battements cardiaques anormaux ou irréguliers), ou si l'électrocardiogramme (ECG) effectué avant le traitement par GILENYA révèle une anomalie appelée *allongement de l'intervalle QT*.
- prenez ou avez pris récemment un médicament pour régulariser vos battements cardiaques tels que quinidine, disopyramide, amiodarone ou sotalol (vu le risque d'effets additifs sur les battements cardiaques irréguliers).
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- êtes en âge de procréer et vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.
- êtes en âge de procréer, jusqu'à ce qu'un test de grossesse confirme que vous n'êtes pas enceinte. Ce test est effectué juste avant que vous commenciez le traitement par GILENYA.

Ingrédient médicamenteux

La substance active de GILENYA est le fingolimod.

Ingrédients non médicinaux

Gélules GILENYA à 0,5 mg : dioxyde de titane, gélatine, mannitol, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium.

Gélules GILENYA à 0,25 mg : dioxyde de titane, gélatine, hydroxypropylbétadex, hydroxypropylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium.

Formes posologiques

Gélules dures : 0,25 mg et 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod).

Les gélules à 0,25 mg ont un corps et un capuchon ivoire opaque.

Les gélules à 0,5 mg ont un corps blanc opaque et un capuchon jaune vif opaque.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vaccin contre la varicelle

Les patients qui n'ont jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie risquent de contracter une forme grave de varicelle pouvant menacer leur vie durant le traitement par GILENYA. De très rares cas d'infection par le virus de la varicelle ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par GILENYA qui avaient reçu en même

temps un traitement relativement long par des corticostéroïdes.

Si vous n'êtes pas immunisé contre la varicelle, il se peut que votre médecin vous conseille de vous faire vacciner contre cette maladie un mois avant de commencer le traitement par GILENYA.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser GILENYA si :

- vous avez des problèmes cardiaques, comme **de l'hypertension (haute pression), ou si vous êtes sévèrement atteint d'apnée du sommeil non traitée;**
- **vous prenez des médicaments** comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol **parce que vous avez des battements de cœur irréguliers** (voir Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament);
- **vous avez une fréquence cardiaque lente, prenez déjà des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou avez des antécédents de perte de conscience soudaine (évanouissements);**
- votre système immunitaire est affaibli (par une maladie ou un traitement qui supprime la fonction immunitaire);
- vous avez été vacciné(e) moins de un mois avant de commencer le traitement par GILENYA ou si vous prévoyez vous faire vacciner. Pendant le traitement par GILENYA et jusqu'à 2 mois par la suite, vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (appelés *vaccins vivants atténués*);
- votre enfant (âgé de 10 à < 18 ans) n'a pas reçu tous les vaccins prévus au calendrier d'immunisation. Votre enfant doit avoir reçu ces vaccins avant d'amorcer un traitement par GILENYA;
- vous n'avez jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie;
- vous avez ou avez eu des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale, située au fond de l'œil (une maladie appelée *œdème maculaire*), si vous présentez une inflammation ou une infection de l'œil (*uvéïte*);
- vous êtes diabétique. Le risque d'œdème maculaire est plus grand chez les diabétiques qui reçoivent GILENYA;
- vous avez des problèmes au foie. Le traitement par GILENYA peut avoir des effets sur le fonctionnement du foie;
- votre tension artérielle est trop basse ou trop élevée. Le traitement par GILENYA peut entraîner une légère hausse de la tension artérielle;
- votre taux de cholestérol ou de triglycérides est élevé. Le traitement par GILENYA peut entraîner une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes respiratoires. Le traitement par GILENYA influe légèrement sur la fonction respiratoire;
- vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous tentez de le devenir;
- vous allaitez.

Votre médecin décidera **si vous avez besoin de recevoir un vaccin contre le virus du papillome humain (VPH)** avant de commencer votre traitement. Si vous êtes une femme, votre médecin recommandera aussi un test de dépistage du VPH. Des infections par le VPH, y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par GILENYA.

Surveillance : Avant que vous commenciez le traitement par GILENYA et périodiquement durant celui-ci, il se peut que votre médecin vous fasse passer certains tests pour surveiller les effets secondaires possibles, notamment des analyses sanguines (pour vérifier le nombre de globules blancs, la fonction hépatique et le taux de bilirubine), des examens de l'œil (pour surveiller l'œdème maculaire), des évaluations du rythme cardiaque, des mesures de la tension artérielle, et, s'il y a lieu, des évaluations de la fonction respiratoire.

Fréquence cardiaque lente et battements cardiaques irréguliers

GILENYA ralentit la fréquence cardiaque, surtout durant le premier mois du traitement. Il peut également rendre les battements de cœur irréguliers, particulièrement après la première dose (ou, chez l'enfant et l'adolescent, lors du passage de la dose de 0,25 mg à celle de 0,5 mg). Les battements irréguliers se régularisent généralement en moins d'un jour, tandis que la fréquence cardiaque lente remonte pour revenir habituellement à la normale au cours du mois suivant le début du traitement. La survenue de ces perturbations cardiaques est plus probable en présence de facteurs de risque comme les maladies cardiaques ou quand certains médicaments sont pris ensemble. En général, le risque est plus grand chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Si vos battements de cœur sont irréguliers ou anormaux, ou si vous vous êtes déjà évanoui(e) subitement, votre état pourrait s'aggraver temporairement lors d'un traitement par GILENYA. Il en va de même si votre fréquence cardiaque est lente ou si vous prenez un médicament qui ralentit les battements de cœur.

Si vous remarquez n'importe quel symptôme d'une perturbation possible du rythme cardiaque, par exemple, si vous vous sentez étourdi, avez des palpitations (impression que votre cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement), perdez conscience ou avez des convulsions à n'importe quel moment pendant votre traitement par GILENYA, consultez un médecin immédiatement.

Comme fingolimod a des effets secondaires cardiaques, on vous fera subir un électrocardiogramme (ECG) avant le début du traitement (ou après la première dose de 0,5 mg, chez les enfants et les adolescents qui passent de la dose de 0,25 mg à celle de 0,5 mg) pour évaluer la santé de votre cœur. Votre médecin vous demandera de demeurer à son cabinet ou à la clinique au moins 6 heures après avoir pris la première dose de fingolimod, pour qu'on puisse mesurer votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle toutes

les heures et prendre les mesures nécessaires si vous présentez des effets secondaires cardiaques au début du traitement. Un second ECG sera réalisé 6 heures après la prise de la première dose. Selon votre état, votre tension artérielle et les résultats de l'ECG, il se peut qu'on vous garde en observation plus longtemps, possiblement jusqu'au lendemain, dans un établissement de soins de santé. Les mêmes modalités de surveillance pourraient s'appliquer si vous reprenez le traitement par fingolimod après l'avoir interrompu.

Lésion hépatique

GILENYA peut causer une lésion hépatique. Votre médecin devra procéder à des analyses sanguines afin de vérifier votre foie avant le début de votre traitement par GILENYA, puis périodiquement durant celui-ci. Vous devez **immédiatement** communiquer avec votre médecin si vous présentez n'importe lequel des symptômes suivants :

- nausées;
- vomissements;
- maux de ventre;
- fatigue
- perte d'appétit;
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux;
- urine foncée.

Infections

Les effets de GILENYA sur votre système immunitaire pourraient réduire la capacité de votre organisme de combattre les infections, c'est pourquoi il se peut que vous contractiez des infections plus facilement pendant que vous prenez GILENYA (et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement). Si vous avez une infection, veuillez en informer votre médecin avant de prendre GILENYA. De plus, les infections que vous présentez déjà peuvent s'aggraver. Les infections peuvent être graves et peuvent parfois mettre en danger la vie du patient. Avant de commencer à prendre GILENYA, votre médecin vérifiera si votre sang contient suffisamment de globules blancs. **Durant votre traitement** par GILENYA, si vous croyez avoir une infection, si vous faites de la fièvre, si vous présentez les symptômes d'une grippe ou si vous souffrez de maux de tête s'accompagnant d'une raideur de la nuque, d'une sensibilité à la lumière, de nausées et/ou de confusion (possiblement causés par une infection fongique grave et pouvant être des symptômes de méningite cryptococcique), communiquez avec votre médecin immédiatement. Si vous croyez que votre SEP s'aggrave (p. ex. faiblesse ou troubles visuels) ou si vous remarquez la présence de tout symptôme inhabituel, consultez votre médecin dès que possible, car il pourrait s'agir de symptômes de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un trouble cérébral rare causé par une infection. Votre médecin envisagera la possibilité de vous faire passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour évaluer ce trouble et décidera par la suite si vous devez cesser de prendre GILENYA.

L'administration de médicaments et de traitements qui

suppriment ou modifient la fonction immunitaire est déconseillée durant le traitement par GILENYA, en raison du plus grand risque d'infection qu'elle peut occasionner.

Œdème maculaire

Un trouble de la vue appelé *œdème maculaire* peut survenir durant le traitement par GILENYA. L'œdème maculaire peut causer certains des symptômes visuels qui sont associés à des poussées de SEP (névrite optique), et aussi tout autre symptôme. L'œdème maculaire se manifeste habituellement dans les 3 à 4 mois suivant le début du traitement par GILENYA. Votre médecin devrait donc examiner votre vision dans les 3 à 4 mois suivant le début de votre traitement par GILENYA, ou dès que vous constatez une modification de votre vision durant le traitement.

Votre risque d'œdème maculaire pourrait être plus élevé si vous êtes atteint de diabète ou si vous avez déjà présenté une inflammation de l'œil appelée *uvéïte*. Si vous avez ou avez eu des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale (macula), située au fond de l'œil, ou une uvéïte, ou encore si vous êtes diabétique, votre médecin devrait examiner votre vision avant que vous commenciez à prendre GILENYA.

Convulsions

Certains patients ont présenté des convulsions pendant le traitement par GILENYA. On ne sait pas si les convulsions sont causées par la SEP, par GILENYA, ou par une combinaison des deux. Si vous présentez des convulsions pendant le traitement par GILENYA, appelez votre médecin sans tarder.

Dépression et idées suicidaires

La survenue d'une dépression et d'idées suicidaires est reconnue chez les personnes atteintes de SEP. Les patients traités par GILENYA, de même que leurs familles et leurs aidants, doivent surveiller l'apparition de ces symptômes. Vous devez communiquer **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste.

Autres mises en garde

Les effets de GILENYA sur le système immunitaire peuvent accroître le risque de lymphome et d'autres cancers, tels que le cancer de la peau. Des cas de lymphomes et de cancers de la peau, principalement de carcinome basocellulaire, ont été signalés chez des patients traités par GILENYA.

Si vous présentez déjà des taches sur la peau ou des plaies ouvertes avant d'entreprendre votre traitement par GILENYA, soyez à l'affût de toute modification de la taille, de la forme ou de la couleur des taches ou du processus de guérison de plaies ouvertes (aucune guérison pendant des semaines) une fois le traitement amorcé. Il pourrait s'agir de signes de cancer de la peau dont vous devriez discuter avec votre médecin.

Des cas d'une forme de cancer de la peau appelée *carcinome basocellulaire* et d'autres néoplasmes cutanés, y compris le mélanome malin, le carcinome épidermoïde, le sarcome de Kaposi et le carcinome à cellules de Merkel, ont été signalés

chez des patients atteints de SEP traités par GILENYA. Durant votre traitement, inspectez régulièrement votre peau à la recherche de tout changement inhabituel. Les symptômes du carcinome basocellulaire peuvent comprendre des nodules cutanés (bosses d'aspect perlé et brillant sur la peau), des taches ou des plaies ouvertes à la surface de la peau qui ne guérissent pas en quelques semaines. Les symptômes d'autres cancers de la peau peuvent comprendre une croissance anormale ou des modifications de la peau (p. ex., grain de beauté dont l'apparence est inhabituelle) qui peuvent se manifester par un changement de la couleur, de la forme ou de la taille de la lésion au fil du temps. Votre médecin examinera lui aussi votre peau de façon régulière pendant que vous prenez GILENYA. Une exposition prolongée au soleil chez une personne dont le système immunitaire est affaibli peut influencer sur le risque d'avoir un carcinome à cellules de Merkel. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant régulièrement un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.

Après l'arrêt du traitement par GILENYA, les symptômes de SEP peuvent réapparaître ou s'aggraver comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement. Si vous constatez une aggravation de vos symptômes de SEP après avoir arrêté le traitement par GILENYA, parlez-en à votre médecin.

Des cas d'un trouble comportant la formation de lésions exceptionnellement étendues (on parle alors de *lésions extensives*) associée à une poussée de SEP ont été signalés en de rares occasions chez des patients traités par GILENYA. Si vous faites une poussée grave, votre médecin envisagera la possibilité de vous faire passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour évaluer ce trouble et décidera par la suite si vous devez cesser de prendre GILENYA.

GILENYA peut causer les troubles sanguins suivants :

- destruction des globules rouges (anémie hémolytique auto-immune) – symptômes : faiblesse, teint pâle et fatigue;
- réduction du nombre de plaquettes (des cellules sanguines) – symptômes : tendance accrue à avoir des bleus, saignement par coupure difficile à arrêter, saignements menstruels plus abondants que d'habitude et saignement de nez ou des gencives. Vous pourriez également présenter de petites taches éparses sur votre peau de couleur rouge, rosée ou pourpre.

Si ces symptômes se manifestent, communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

On a étudié GILENYA chez un très petit nombre de patients atteints de SEP et âgés de plus de 65 ans. L'emploi de GILENYA exige des précautions supplémentaires chez les personnes âgées, car la présence d'autres problèmes de santé hormis la SEP est plus probable chez ce type de patient.

Enfants et adolescents (moins de 10 ans)

GILENYA n'a pas été étudié chez des enfants de moins de 10 ans.

Utilisation durant la grossesse ou l'allaitement

Utilisé pendant la grossesse, GILENYA peut nuire à l'enfant à naître.

Si vous êtes une femme et que vous pourriez tomber enceinte, avant que vous commenciez le traitement par GILENYA, votre médecin :

- vous informera des risques du traitement sur un enfant à naître;
- vous demandera de passer un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte;

et

- vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez GILENYA et durant les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez GILENYA et durant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement en raison des risques de lésions auxquels pourrait être exposé le fœtus. Consultez votre médecin pour savoir quels sont les risques associés au traitement et quelles sont les méthodes de contraception fiables pendant le traitement et les 2 mois qui suivent son arrêt.

Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez GILENYA, prévenez votre médecin sans tarder. Vous et votre médecin pourrez décider quelle est la meilleure solution pour vous et votre enfant. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez GILENYA, vous pouvez communiquer avec le registre des grossesses de GILENYA, au 1-855-788-5333.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par GILENYA. GILENYA peut passer dans le lait maternel et causer des effets secondaires graves chez votre enfant.

Conduite automobile et utilisation de machines

Vous devrez rester au cabinet ou à la clinique du médecin pendant au moins 6 heures après avoir reçu la première dose de GILENYA, pour que l'on surveille votre fréquence cardiaque. Votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines pourrait être réduite durant et peut-être même après cette période.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment les médicaments suivants :

- **médicaments pour un problème cardiaque ou l'hypertension;**
- **médicaments** comme la quinidine, le disopyramide,

l'amiodarone ou le sotalol **parce que vous avez des battements de cœur irréguliers** (voir **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**);

- **médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque** (bêtabloquants [p. ex., aténolol ou métoprolol], bloqueurs des canaux calciques [p. ex., vérapamil ou diltiazem], ivabradine ou digoxine);
- **médicaments qui suppriment ou modulent la fonction immunitaire, y compris d'autres médicaments contre la SEP** (interféron bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, fumarate de diméthyle, tériflunomide, alemtuzumab ou corticostéroïdes) **ou médicaments employés pour traiter le cancer**. Vous ne devez pas prendre GILENYA tant que vous recevrez ces médicaments. Habituellement, on peut entreprendre le traitement par GILENYA immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta, d'acétate de glatiramère ou de fumarate de diméthyle, à condition que les effets de ces traitements sur le système immunitaire aient été résolus. Si vous cessez de suivre d'autres traitements de fond contre la SEP (énumérés ci-dessus) pour prendre GILENYA, votre fournisseur de soins pourrait décider d'attendre quelques mois avant d'amorcer GILENYA afin de réduire l'intensification possible de leurs effets sur le système immunitaire et le risque accru d'infection grave. Cependant, il n'est pas recommandé d'amorcer le traitement par GILENYA après l'emploi d'alemtuzumab.

Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de GILENYA dans le traitement de la sclérose en plaques, l'administration de corticostéroïdes durant quelques jours pour traiter des récives de sclérose en plaques n'a entraîné aucune augmentation des infections. Cependant, comme il est possible que le risque d'infection augmente durant la corticothérapie, on recommande la plus grande prudence.

- **un vaccin**. Si vous devez recevoir un vaccin, commencez par consulter votre médecin. Durant le traitement par GILENYA et jusqu'à 2 mois après son arrêt, l'administration de certains vaccins contenant un virus vivant (vaccin vivant atténué) peut causer l'infection que le vaccin est censé prévenir, et d'autres types de vaccin pourraient ne pas être assez efficaces pour vous protéger;
- **des antifongiques** (p. ex., kétoconazole);
- **des antibiotiques** (p. ex., érythromycine);
- **des médicaments contre l'infection au VIH;**
- **des médicaments contre l'asthme.**

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours GILENYA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Posologie habituelle chez l'adulte

La dose à prendre est d'une gélule par jour (0,5 mg de fingolimod), par voie orale (par la bouche).

Enfants et adolescents (âgés de 10 à < 18 ans)

La dose dépend du poids corporel :

- Enfants et adolescents dont le poids corporel est égal ou inférieur à 40 kg : 1 gélule à 0,25 mg par jour;
- Enfants et adolescents dont le poids corporel est supérieur à 40 kg : 1 gélule à 0,5 mg par jour.

Les enfants et les adolescents qui amorcent le traitement à la dose de 0,25 mg par jour et dont le poids se stabilise au-dessus de 40 kg devront passer à la dose de 0,5 mg (1 gélule par jour). Le cas échéant, l'enfant devrait être soumis à une période d'observation, comme lors de l'administration de la première dose.

Il faut prendre GILENYA une fois par jour, toujours à la même heure, avec un demi-verre d'eau. GILENYA peut être pris avec ou sans nourriture.

Ne cessez pas de prendre GILENYA ni ne changez votre dose sans d'abord en parler avec votre médecin.

L'ingrédient actif de GILENYA restera dans votre corps jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, et il se peut que les effets secondaires décrits dans ce feuillet surviennent pendant cette période.

Surdosage

Si vous prenez une dose de GILENYA plus élevée que la dose prescrite par votre médecin, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région et un professionnel de la santé, ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près, même si vous ne présentez pas de symptômes. Apportez la boîte de médicament avec vous à l'hôpital.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la suivante comme prévu. Ne prenez pas 2 doses en même temps la fois suivante pour compenser la dose oubliée.

Si vous oubliez une dose au cours d'une journée durant les 2 premières semaines ou si vous interrompez votre traitement par GILENYA pendant plus de 7 jours au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine de traitement, communiquez sans tarder avec votre médecin. Ce dernier pourra décider de vous mettre en observation lorsque vous prendrez la dose suivante.

Si vous avez interrompu votre traitement par GILENYA pendant 2 semaines ou plus, vous devrez vous rendre au cabinet de votre médecin ou à la clinique pour recommencer à prendre ce médicament. Si vous interrompez votre traitement par GILENYA pendant 2 semaines ou plus, ne recommencez pas à

prendre ce médicament tant que vous n'aurez pas consulté votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, GILENYA peut causer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Effets secondaires très fréquents (touchant plus d'un patient sur 10) :

- infection causée par le virus de la grippe;
- maux de tête;
- diarrhée;
- douleur au dos;
- toux.

Effets secondaires fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 100) :

- sinusite;
- infection de la peau, des cheveux ou des ongles par un champignon;
- étourdissements;
- migraine;
- faiblesse;
- légère hausse de la tension artérielle;
- éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- démangeaisons;
- perte de poids;
- vision trouble;
- essoufflement;
- fourmillements ou engourdissements;
- dépression;
- douleur oculaire.

Effets secondaires peu fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 1000) :

- humeur dépressive.

Fréquence inconnue :

- nausées;
- douleurs musculaires;
- douleurs articulaires.

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, informez-en votre médecin.

Si vous notez l'apparition d'un effet secondaire qui ne figure pas dans ce feuillet, veuillez en avertir votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
Fréquents	Symptômes de la bronchite tels que toux accompagnée de mucosités, douleur à la poitrine, fièvre		√	
	Symptômes de la gastro-entérite tels que vomissements, nausées, diarrhée et fièvre		√	
	Symptômes du zona tels qu'ampoules sur la peau, sensation de brûlure, démangeaisons ou douleur sur la peau, touchant habituellement la partie supérieure du corps ou le visage. Autres symptômes possibles : fièvre suivie d'un engourdissement, de démangeaisons ou de plaques rouges accompagnées d'une forte douleur		√	
	Symptômes associés à un ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie) tels étourdissements, fatigue, conscience accrue des battements de cœur et baisse de la tension artérielle		√	
	Symptômes d'un type de cancer appelé <i>carcinome basocellulaire</i> , qui a souvent l'apparence de nodules d'aspect perlé, bien qu'il puisse aussi se		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
présenter sous d'autres formes			
Symptômes associés à une baisse du taux de globules blancs (signes d'infection comme la fièvre, les maux de gorge ou les ulcères dans la bouche)		√	
Peu fréquents			
Symptômes de la pneumonie tels que fièvre, toux et difficulté à respirer		√	
Symptômes d'un œdème maculaire (enflure de la région de la rétine responsable de la vision centrale située au fond de l'œil) tels qu'ombres ou taches aveugles au centre du champ de vision, vision floue, problèmes à percevoir les couleurs et les petits détails		√	
Troubles au foie (symptômes possibles : maux de cœur ou vomissements, perte d'appétit, enflure et/ou douleur abdominale, fatigue, démangeaisons, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées)		√	
Difficulté à respirer		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Mélanome : un type de cancer de la peau qui se développe généralement à partir d'un grain de beauté d'apparence inhabituelle. Les signes possibles de mélanome sont : grains de beauté dont la forme devient asymétrique ou irrégulière ou encore dont la taille, la forme, la hauteur ou la couleur changent au fil du temps et apparition de nouveaux grains de beauté. Les grains de beauté peuvent causer des démangeaisons, des saignements ou des ulcères.		√	
Convulsions, crises convulsives (plus fréquentes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes)			√
Trouble sanguin caractérisé par une réduction du nombre de plaquettes (des cellules sanguines) (thrombocytopenie) Symptômes : Tendance accrue à avoir des bleus, saignement par coupure difficile à arrêter, saignements menstruels plus		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	abondants que d'habitude, saignement de nez ou des gencives Vous pourriez également présenter de petites taches éparses sur votre peau de couleur rouge, rosée ou pourpre (purpura).			
Rares	Accident vasculaire cérébral (symptômes possibles : faiblesse et/ou perte de sensibilité dans les membres ou le visage, difficulté à parler, maladresse, perte de la vue)			√
	Artériopathie périphérique (symptômes possibles : froidure, douleur ou décoloration des membres, des doigts ou des orteils)			√
	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR; symptômes possibles : apparition soudaine de maux de tête intenses, maux de cœur ou vomissements, confusion, somnolence, altération de la personnalité, paralysie, anomalie du langage,			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	convulsions et troubles de la vue)			
	Lymphome (cancer du système lymphatique; symptômes possibles : gonflement indolore des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicable, perte d'appétit, toux persistante/ difficulté ou incapacité à respirer et maux de tête)		√	
Très rares	Tumeur liée à une infection par le virus de l'herpès humain de type 8 qu'on appelle <i>sarcome de Kaposi</i> (les symptômes peuvent comprendre des taches ou des tumeurs violacées, rouges ou brunes, habituellement localisées sur la peau des jambes ou du visage)		√	
Cas isolés	Anomalie temporaire mais grave du rythme cardiaque			√
Fréquence inconnue	Infection cryptococcique (type d'infection fongique), y		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
compris la méningite s'accompagnant de symptômes comme des maux de tête, une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, des maux de cœur et/ou de la confusion			
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection cérébrale rare (les symptômes peuvent comprendre la faiblesse d'un côté du corps, de la difficulté à penser et des troubles de la vue)		√	
Reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement (aggravation des symptômes de SEP comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement)		√	
Infection par le virus du papillome humain (VPH), y compris un papillome, une dysplasie, des verrues et un cancer lié au VPH		√	
Réactions allergiques, y compris des symptômes		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin de toute urgence
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
d'éruption cutanée, d'urticaire, de démangeaisons ou d'enflure des lèvres, de la langue ou du visage, qui sont plus susceptibles de survenir au cours du premier jour de traitement par GILENYA.			
Type de trouble sanguin causant la destruction des globules rouges (anémie hémolytique auto-immune) Symptômes : fatigue, teint pâle et fatigue		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise de GILENYA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

- N'employez pas GILENYA après la date de péremption imprimée sur l'emballage.
- Conservez GILENYA à une température se situant entre 15 et 25 °C.
- Conservez GILENYA dans son emballage original, à l'abri de l'humidité.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets

indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre état de santé.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.novartis.ca

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc., au :

1 800 363-8883

Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez GILENYA, renseignez-vous auprès de votre médecin sur le registre des grossesses de GILENYA. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le :

1-855-788-5333.

Ce dépliant a été rédigé par :
Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Dernière révision : 15 décembre 2020

GILENYA est une marque déposée.