Carnet de liaison Gilenya® (fingolimod)

Hôpital - Ville

Informations sur la prise en charge et le suivi des patient(e)s traité(e)s par Gilenya®

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

NOVARTIS

Date de validation : 11 juin 2021
Numéro de version : 15

Ce carnet appartient à

Nom du / de la patient(e) : .....

Prénom du / de la patient(e) : .....

Nom du parent / représentant légal : .....

Adresse : .....

Téléphone : .....

e-mail : .....

INFORMATIONS POUR LE/LA PATIENT(E) / PARENT / REPRÉSENTANT LÉGAL

Pourquoi un carnet de liaison ?

L'objectif de ce carnet de liaison est de sensibiliser aux spécificités de votre traitement les différents professionnels de santé que vous serez amené à consulter en ville et à l'hôpital, et de faciliter les échanges d'informations entre ces professionnels de santé et le médecin prescripteur (neurologue ou neuropédiatre) qui vous a prescrit Gilenya®.

Comment utiliser votre carnet de liaison ?

Il est important de présenter ce carnet aux professionnels de santé : il facilitera les échanges que vous aurez avec eux.
N'oubliez pas d'apporter ce carnet :

- Pour informer votre pharmacien lors de la mise en route du traitement ;
- Lors de vos différentes consultations : neurologue, neuropédiatre, médecin traitant, ophtalmologiste, ...
- Lors de toute hospitalisation.

Veillez à bien remplir et tenir à jour la page contacts.

Comment déclarer des effets indésirables ?

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.
Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr.
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Sommaire

- **Contacts** p 4
- **Informations importantes pour les professionnels de santé** p 6
  - Indication
  - Posologie
  - Prescription
  - Carte Patient(e) / Parent / Représentant légal
  - Délivrance en officine
- **Principaux risques à prendre en compte** p 10
  - Effets cardio-vasculaires
  - Effet sur la pression artérielle
  - Effets sur le système immunitaire
  - Effets ophtalmologiques
  - Effets sur la fonction hépatique
  - Effets sur la femme en âge de procréer
  - Effets sur le système nerveux
- **Suivi sous traitement : synthèse** p 20
- **Enfants et adolescents (âgés de 10 ans et plus)** p 22

Contacts

Cette fiche de contacts a pour objectif de faciliter les échanges entre les différents professionnels de santé que vous pouvez être amené à consulter.
Complétez-la afin qu'ils puissent s'y référer chaque fois que nécessaire.

Contacts médicaux :

Neurologue ou neuropédiatre hospitalier ayant initié le traitement :

Nom : ..... Téléphone : ..... Adresse : .....

	Neurologue / neuropédiatre	Médecin traitant	Autre
Nom : ..... Adresse : ..... Téléphone :	☐	☐	☐ **Précisez :**
Nom : ..... Adresse : ..... Téléphone :	☐	☐	☐ **Précisez :**
Nom : ..... Adresse : ..... Téléphone :	☐	☐	☐ **Précisez :**

Pharmacie d'officine (à remplir avant la 1ère administration en milieu hospitalier) :

Nom : .....

Adresse : .....

Téléphone : ..... Fax : .....

Autres contacts utiles :

Nom : ..... Téléphone : .....

Nom : ..... Téléphone : .....

Nom : ..... Téléphone : .....

Personnes à prévenir en cas d'urgence :

Nom : ..... Téléphone : .....

Nom : ..... Téléphone : .....

Nom : ..... Téléphone : .....

Informations importantes pour les professionnels de santé

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr.

Le service de Pharmacovigilance, par l'intermédiaire du service d'Information et Communication Médicales de Novartis Pharma S.A.S., se tient également à votre disposition pour toute information complémentaire ou déclaration d'un effet indésirable (tel : 01.55.47.66.00 – email : icm.phfr@novartis.com).

Pour plus d'informations sur le produit, veuillez consulter la notice sur la base de données publique des médicaments :

Ou directement sur le site internet à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Indication

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

- **Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques (en respectant les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement).**
- **Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide.**

Posologie

Gilenya® est un traitement par **voie orale.**
La posologie recommandée chez l'adulte est **d'une gélule de 0,5 mg** par jour, à prendre pendant ou en dehors des repas.

La posologie recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids corporel :
- si ≤40 kg : une gélule de 0,25 mg par jour ;
- si >40 kg : une gélule de 0,5 mg par jour.

Les patients pédiatriques qui débutent leur traitement avec des gélules de 0,25 mg et qui atteignent ensuite un poids stable supérieur à 40 kg doivent poursuivre leur traitement avec des gélules de 0,5 mg. Dans ce cas, il est recommandé de répéter la période d'observation utilisée lors de l'administration de la première dose.

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

Prescription

La prescription de Gilenya® est réservée aux **spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie.**

Gilenya® est soumis à **prescription initiale hospitalière annuelle :**

- La prescription initiale doit être réalisée et renouvelée tous les ans par un neurologue ou un neuropédiatre exerçant dans un établissement de santé ;
- Dans cet intervalle d'un an, le renouvellement de la prescription peut être réalisé par tout neurologue ou tout neuropédiatre.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. **L'administration de la première dose ou le passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg** doivent s'effectuer en **milieu hospitalier.**
La prescription doit s'effectuer sur une **ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (Cerfa 12708*02)**, pour délivrance en officine.

À l'issue de cette période de surveillance, lorsque la rétrocession est possible dans l'établissement, 7 gélules peuvent être délivrées par la pharmacie hospitalière, sur présentation d'une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception.

Carte Patient(e) / Parent / Représentant légal

Tous les patients disposent d'une carte contenant les principales informations sur le traitement par Gilenya®, à conserver sur eux et à présenter aux médecins qu'ils sont amenés à consulter.

Délivrance en officine

- **Première délivrance :**

  La pharmacie d'officine devra être prévenue au plus tôt de la poursuite du traitement en ambulatoire afin de procéder à la commande :

  - d'une boîte de 28 gélules de Gilenya® 0,5 mg (code CIP 34009 417 787 6 6) ou
  - d'une boîte de 28 gélules de Gilenya® 0,25 mg (code CIP 34009 301 659 4 2),

  cette étape pouvant engendrer un délai variable pour la mise à disposition du produit.

  Le service hospitalier pourra, à l'issue de la période de surveillance, contacter par téléphone ou par fax la pharmacie d'officine indiquée par le patient afin d'assurer au patient un accès sans délai à son traitement.

- **Renouvellements :**

  Pour éviter toute interruption de traitement, le patient devra anticiper ses renouvellements mensuels auprès de son pharmacien d'officine afin de s'assurer que sa boîte de Gilenya® sera disponible à temps.

Principaux risques à prendre en compte

Certains risques pouvant survenir sous traitement par Gilenya® ont été identifiés et sont importants à connaître. Cette rubrique est destinée à vous aider dans le suivi des patients, en indiquant notamment les éléments à signaler à votre médecin prescripteur, c'est-à-dire le neurologue ou le neuropédiatre hospitalier initiant la prescription et le neurologue ou le neuropédiatre assurant le renouvellement.

Effets cardio-vasculaires

- **Bradycardie et troubles de conduction**

Une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards de conduction auriculo-ventriculaire peuvent être observés en début de traitement ou lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg. Cette diminution apparaît dans l'heure suivant l'administration de la première dose et est maximale dans les 6 premières heures. C'est pourquoi, lors de l'administration de la 1ère dose ou lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, une **période de surveillance du patient d'au moins 6 heures en milieu hospitalier est nécessaire.**

Cet effet post-dose persiste au cours des jours suivants, bien qu'habituellement avec une intensité moindre, et diminue habituellement au cours des semaines suivantes. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque moyenne retourne généralement vers sa valeur initiale en un mois.

Fiche de synthèse de la période de surveillance en milieu hospitalier

Date : .....

Heure de prise : .....

Lieu : .....

Fréquence cardiaque initiale : .....

Fréquence cardiaque à la fin de la période de surveillance : .....

Fréquence cardiaque la plus basse observée : .....

La période de surveillance a-t-elle été prolongée au-delà de 6 heures ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, raisons de la prolongation : .....

Durée totale de surveillance : .....

Le patient a-t-il présenté des symptômes de bradycardie ?

☐ Oui ☐ Non

Des mesures ont-elles été nécessaires vis-à-vis de ces symptômes ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles ? : .....

.....

Poursuite du traitement en ambulatoire ?

☐ Oui ☐ Non

Tampon

Nom :

La réduction de la fréquence cardiaque peut être associée à des anomalies de conduction auriculo-ventriculaire, généralement transitoires et asymptomatiques. Elles ne nécessitent habituellement pas de traitement et se résolvent dans les 24 heures suivant la première prise de Gilenya®.

Ces effets peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction de Gilenya® en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement par Gilenya®.

Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la 1ère dose sont donc recommandées :

- lorsque le traitement est interrompu :

- **1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement**
- **Plus de 7 jours au cours des 3ème et 4ème semaines de traitement**
- **Pendant plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement**

- lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg en raison d'une potentielle bradyarythmie (patients pédiatriques).

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

La prescription de médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple bêta-bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants, digoxine, anticholinestérasiques, pilocarpine), de façon concomitante à Gilenya®, est déconseillée.
S'il est envisagé d'instaurer un tel traitement chez un patient sous Gilenya®, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité.

Les antiarythmiques de classe Ia et III ne doivent pas être utilisés au cours du traitement par Gilenya®.

Effet sur la pression artérielle

La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement au cours du traitement.

Effets sur le système immunitaire

- **Infections :**

  En raison des effets de Gilenya® sur le système immunitaire, le risque d'infection peut être augmenté sous traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt. Des infections opportunistes notamment virales (par ex. virus varicelle-zona [VZV], virus de l'herpès simplex [HSV], virus de John Cunningham [JCV] à l'origine de leucoencéphalopathies multifocales progressives), fongiques (par ex. cryptocoques comprenant des méningites à cryptocoques) ou bactériennes (par ex. mycobactéries atypiques) ont été rapportées, dont certaines avec issue fatale.
  Des cas d'infection par le papillomavirus humain (HPV), comprenant des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au HPV, ont été rapportés sous traitement par fingolimod depuis la commercialisation.

- **Rappeler au patient l'importance de signaler rapidement à son médecin tout signe et symptôme d'infection sous traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt.**
- **Lors d'une suspicion d'infection grave chez un patient, envisager de prendre l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections.**

➔ **Le traitement doit être interrompu en cas d'infection grave et le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant la reprise du traitement.**

- **La NFS doit être contrôlée régulièrement, à 3 mois puis au moins une fois/an ainsi qu'en cas de signes d'infection.**

- En cas de taux de lymphocytes inférieur à 0,2.10^9/L, confirmé par une répétition du dosage,
- OU en cas de survenue d'une infection grave sous traitement :
➔ **Informer le médecin prescripteur.**
➔ **Le traitement doit être interrompu jusqu'à normalisation.**

Note :
La posologie approuvée de 0,5 mg une fois par jour (ou de 0,25 mg une fois par jour pour les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus et ayant un poids corporel ≤40 kg) doit être administrée lors de la reprise du traitement par Gilenya®. Les autres schémas posologiques n'ont pas été approuvés.

- **Étudier attentivement la décision d'utiliser de façon prolongée un traitement concomitant par corticoïdes en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.**

Des cas de méningite à cryptocoques (parfois avec une issue fatale), ont été rapportés après approximativement 2-3 ans de traitement, il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue.

Des cas graves, engageant le pronostic vital et parfois avec une issue fatale, d'encéphalite, de méningite ou de méningo-encéphalite causés par le virus de l'herpès simplex (HSV) et par le VZV ont été rapportés pendant le traitement par Gilenya®.

➔ **Faire une recherche diagnostique rapide chez les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une encéphalite, une méningite ou une méningoencéphalite.**
➔ **En cas de diagnostic confirmé, un traitement approprié doit être initié.**

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec fingolimod. La LEMP peut survenir après plusieurs années et avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. Des cas ont été rapportés après approximativement 2-3 ans de traitement.

➔ **En cas de suspicion clinique de LEMP, informer le médecin prescripteur.**
➔ **Le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.**

- **Néoplasmes :**
  En raison des effets de Gilenya® sur le système immunitaire, le risque de développer des lymphomes (y compris des lymphomes cutanés à cellules T : mycosis fongoïde) et autres cancers, particulièrement ceux de la peau, est augmenté.

➔ **Surveiller les patients présentant des maladies concomitantes ou des facteurs de risque connus d'immunosuppression tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur.**
➔ **En cas de risque suspecté, l'arrêt du traitement doit être envisagé au cas par cas.**

Des cas de carcinome basocellulaire et autres néoplasmes cutanés, incluant mélanome malin, carcinome spino-cellulaire, sarcome de Kaposi et carcinome à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients traités par Gilenya®.

- **L'apparition de lésions cutanées doit être surveillée.**
- Un **examen dermatologique** doit être réalisé à l'initiation puis tous les 6 à 12 mois en fonction de l'avis clinique.
- Les patients doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ils ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photo-chimiothérapie par UVA (PUVA).

➔ **Si des lésions suspectes sont détectées, le patient devra être orienté vers un dermatologue.**

Effets ophtalmologiques

Des cas d'œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels (vision trouble, baisse d'acuité visuelle) ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par Gilenya® 0,5 mg. Ils apparaissent généralement **au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement.**

En général, l'œdème maculaire s'est résorbé spontanément après l'arrêt de Gilenya®.

Le risque d'œdème maculaire est majoré chez les patients ayant des **antécédents d'uvéite** et chez les **patients diabétiques**.

- **Rappeler au patient l'importance de signaler immédiatement tout signe d'atteinte visuelle sous traitement par Gilenya®.**
- Un bilan ophtalmologique doit être effectué :
  - Pour tous les patients 3-4 mois après l'instauration du traitement,
  - En cas de signes d'atteinte visuelle,
  - Régulièrement chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite.

➔ **Informer le(s) médecin prescripteur en cas de signes d'atteinte visuelle ou de survenue d'un œdème maculaire.**
➔ **Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un œdème maculaire.**

Effets sur la fonction hépatique

Une élévation des transaminases hépatiques peut être observée sous traitement, majoritairement au cours des 12 premiers mois après le début du traitement.

Au cours des études, une augmentation asymptomatique des ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) a été observée chez 8,0 % des patients adultes, et une augmentation supérieure ou égale à 5 fois la LSN chez 1,8 % des patients.

Le retour à la normale est observé dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement.

- **La fonction hépatique doit être surveillée :**
  - À 1, 3, 6, 9 et 12 mois après le début du traitement,
  - Puis régulièrement jusqu'à 2 mois après l'arrêt de Gilenya®, en l'absence de symptômes cliniques,
  - Ou rapidement si le patient développe des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique.

➔ **En cas d'élévation des transaminases > à 3 fois mais < à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sans augmentation de la bilirubine sérique :**
- **Informer le(s) médecin prescripteur.**
- **Surveiller plus fréquemment la fonction hépatique incluant un dosage de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (PAL) pour déceler toute nouvelle augmentation.**
- **Chercher une étiologie alternative du dysfonctionnement hépatique.**

➔ **Le traitement doit être interrompu si les transaminases hépatiques atteignent au moins 5 fois la LSN ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique.**

Note :

La posologie approuvée de 0,5 mg une fois par jour (ou de 0,25 mg une fois par jour pour les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus et ayant un poids corporel ≤40 kg) doit être administrée.

Les autres schémas posologiques n'ont pas été approuvés.

Effets sur la femme en âge de procréer

Gilenya® est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

Les patientes doivent être informées du risque grave pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer, y compris les adolescentes, ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt. Un test de grossesse négatif doit confirmer l'absence de grossesse avant l'instauration du traitement. Ce test doit être répété à intervalles appropriés.

Par ailleurs, les femmes traitées par Gilenya® ne doivent pas allaiter.

- **Rappelez à la patiente l'importance d'une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt.**

➔ **Informer immédiatement le médecin prescripteur en cas de survenue d'une grossesse sous traitement et jusqu'à 2 mois après son arrêt.**

➔ **Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'une grossesse.**

Afin de recueillir l'évolution et l'issue des éventuelles grossesses des femmes exposées au fingolimod, vous êtes invités à signaler toute patiente enceinte ayant reçu du fingolimod pendant sa grossesse ou dans les deux mois précédents :

- Au département de Pharmacovigilance au **01 55 47 66 00** (ou par email à vigilance.france@novartis.com).
- Un registre est également accessible aux neurologues et aux neuropédiatres par téléphone au **0 800 91 96 55** et via Internet (www.gpregnancy.com) après inscription préalable.

Effet sur le système nerveux

- **Crise épileptique**

  Des cas de crises épileptiques, dont des états de mal épileptique, ont été rapportés.

➔ **Être attentif aux crises épileptiques, et en particulier chez les patients ayant des affections sous-jacentes ou un antécédent personnel ou familial d'épilepsie.**

Arrêt du traitement

Depuis la commercialisation, une exacerbation sévère de la maladie a été observée rarement chez des patients ayant arrêté le fingolimod. L'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée.

Suivi sous traitement : synthèse

J1

1ère dose ou la reprise du traitement* ou le passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg

Période de surveillance en milieu hospitalier pendant au moins 6 h

Pour les femmes en âge de procréer, y compris les adolescentes :
- Confirmer un résultat négatif au test de grossesse
- S'assurer que la patiente utilise une méthode de contraception efficace.

Pendant le traitement

1 mois	3 mois	3-4 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Bilan hépatique	NFS, Bilan hépatique	Bilan ophtalmologique	Bilan hépatique	Bilan hépatique	Bilan hépatique, Examen dermato-logique

Pendant toute la durée du traitement : contraception efficace

NFS régulièrement, à 3 mois de traitement puis Lors d'une suspicion d'infection grave, envisager	au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection. de prendre l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections.
Bilan hépatique (transaminases et bilirubine)	régulièrement au-delà de 12 mois, en l'absence de symptômes cliniques.
Surveillance régulière de la **pression artérielle**.	
Bilan ophtalmologique à tout moment en cas	de troubles visuels, et régulièrement en cas de diabète/antécédents d'uvéite.
Examen dermatologique tous les 6 à 12 mois en indicatives de néoplasmes cutanés), le patient	fonction de l'avis clinique. Si des lésions suspectes sont détectées (potentiellement devra être orienté vers un dermatologue.

* Surveillance de la 1ère dose lors de la reprise du traitement :
- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement
- plus de 7 jours au cours des 3ème et 4ème semaines de traitement
- pendant plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement

Enfants et adolescents (âgés de 10 ans et plus)

En plus des informations décrites précédemment, il est nécessaire :

- d'évaluer le stade Tanner et mesurer la taille et le poids conformément à la prise en charge standard ;
- de surveiller les signes et symptômes de dépression et d'anxiété ;
- d'insister auprès des patients sur l'observance thérapeutique et le mésusage, particulièrement concernant l'interruption du traitement et l'importance du renouvellement de la surveillance cardiovasculaire ;
- d'insister sur les signes et symptômes d'infection ;
- d'envisager un schéma complet de vaccination avant de débuter le traitement ;
- de donner des recommandations de surveillance des crises épileptiques.

Notes

108467 - Juin 2021 - © Novartis Pharma SAS