



Vous trouverez dans ce document des informations importantes à prendre en compte avant de prescrire Gilenya®, ainsi qu'une liste de contrôle récapitulant les actions recommandées à mettre en œuvre avant, pendant et après le traitement. Cette liste de contrôle peut être archivée dans le dossier du patient.

Pour plus d'informations sur le produit, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Gilenya® 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>.

Vous pouvez également contacter le service d'Information et Communication Médicales de Novartis Pharma S.A.S. (tél. : 01 55 47 66 00 - email : [icm.phfr@novartis.com](mailto:icm.phfr@novartis.com)).

**▼ 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 événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://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>.

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](mailto:icm.phfr@novartis.com)).

# Indications

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

**ou**

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

\* En respectant les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement.

# Posologie

Il existe 2 dosages de Gilenya® : 0,25 mg et 0,5 mg.

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

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

- si  $\leq 40$  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.

# Prescription et délivrance de Gilenya®

La prescription de Gilenya® est réservée aux **spécialistes en neurologie et 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 par tout neuropédiatre.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. **L'administration de la 1<sup>ère</sup> 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)**.

**Les dosages 0,25 mg et 0,5 mg sont inscrits sur la liste de rétrocession avec dispensation limitée à 7 gélules.**

• **Si la rétrocession est possible dans votre établissement ou un établissement proche :**

Sept gélules peuvent être délivrées au patient par la pharmacie hospitalière afin de faciliter le relais du traitement en ville.

Néanmoins, conseillez à votre patient de se rendre rapidement dans sa pharmacie d'officine pour obtenir sa première boîte de 28 gélules. En effet, il est nécessaire que l'officine commande le produit, cette étape pouvant engendrer un délai variable pour la mise à disposition du produit.

• **Si la rétrocession n'est pas possible dans votre établissement ou dans un établissement proche :**

Pour assurer au mieux la poursuite du traitement à l'issue de la période de surveillance en milieu hospitalier, vous devez informer votre patient de la **nécessité de pouvoir disposer de son traitement à l'officine sans délai et au plus tard le lendemain de sa sortie**.

Dans ce but, le pharmacien d'officine devra être prévenu au plus tôt de la poursuite du traitement en ambulatoire, afin qu'il puisse procéder immédiatement à la commande de Gilenya®, compte tenu du délai variable d'approvisionnement.

Pour ce faire, il est donc recommandé, qu'à l'issue de la période de surveillance, vous contactiez, par téléphone ou par fax, le pharmacien d'officine indiqué par votre patient. Ceci permettra d'assurer à votre patient un accès sans délai à son traitement.

Vous devez donc **prévenir votre patient**, dès la consultation initiale, qu'il devra vous communiquer les **coordonnées de sa pharmacie d'officine** lorsqu'il viendra pour sa première administration sous surveillance en milieu hospitalier.

Vous trouverez dans ce guide un modèle de **formulaire à faxer à l'officine de votre patient** à l'issue de la période de surveillance pour permettre au pharmacien de procéder au plus tôt à la commande de Gilenya®.

## Informations importantes avant l'instauration d'un traitement par Gilenya®

### Contre-indications

- **Syndrome d'immunodéficience connu.**
- **Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes**, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immuno-suppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).
- **Infections actives sévères, infections chroniques actives** (hépatite, tuberculose).
- **Cancers diagnostiqués en évolution.**
- **Insuffisance hépatique sévère** (classe C de Child-Pugh).
- Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un **infarctus du myocarde (IM)**, un **angor instable**, un **accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT)**, une **insuffisance cardiaque décompensée** (nécessitant une hospitalisation), ou une **insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA)**.
- Patients présentant des **arythmies cardiaques sévères** nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III.

- Patients présentant un **bloc auriculo-ventriculaire (AV) du second degré** de type Mobitz II ou un **bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré** ou une **maladie du sinus**, en l'absence de port d'un pacemaker.
- Patients présentant un **intervalle QTc initial  $\geq 500$  msec**.
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.
- **Hypersensibilité** au principe actif ou à l'un des excipients.

### Gilenya® est déconseillé :

- **Chez les patients présentant :**

- **Un bloc sino-auriculaire ;**

- **Un allongement significatif de l'intervalle QT :**

- **QTc > 470 ms (femme adulte),**

- **QTc > 460 ms (enfant et adolescent de sexe féminin),**

- **QTc > 450 ms (homme adulte, enfant et adolescent de sexe masculin).**

- **Des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère.**

Chez ces patients, un traitement par Gilenya® ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si tel est le cas, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité avant l'instauration du traitement par Gilenya® afin de déterminer les mesures de surveillance appropriées à mettre en place lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.

- **Chez les patients recevant de façon concomitante les médicaments bradycardisants suivants :**

- **Bêta-bloquants ;**

- **Inhibiteurs calciques bradycardisants (par exemple vérapamil ou diltiazem) ;**

- **Autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple ivabradine, digoxine, anticholinestérasiques ou pilocarpine).**

Chez ces patients, un traitement par Gilenya® ne doit pas être utilisé. Il ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels. Si tel est le cas, l'avis d'un cardiologue doit être sollicité avant l'instauration du traitement par Gilenya® afin de :

- Considérer le relais par un traitement non bradycardisant avant l'instauration du traitement,

- Et si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté, de définir les mesures de surveillance appropriées à mettre en place lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.

- Gilenya® est tératogène. Le traitement est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace et les femmes enceintes (y compris les adolescentes).
- Les femmes en âge de procréer, y compris les adolescentes, leurs parents (ou représentants légaux) et leurs aidants, doivent être sensibilisés avant l'initiation du traitement et régulièrement pendant le traitement aux risques graves de Gilenya® pour le fœtus, avec en complément la carte-patient spécifique à la grossesse.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins deux mois après son arrêt.
- Avant l'initiation du traitement, un test de grossesse négatif doit confirmer l'absence de grossesse et doit être répété à des intervalles appropriés.
- Pendant le traitement, les femmes ne doivent pas débuter une grossesse. Gilenya® doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse.
- Si une femme débute une grossesse au cours du traitement, Gilenya® doit être arrêté. Un avis médical doit être donné concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus lié au traitement par Gilenya®, et des échographies doivent être effectuées.
- Si Gilenya® est arrêté en raison d'une grossesse ou d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de l'activité de la maladie doit être considérée et surveillée.
- Les médecins sont encouragés à inclure les patientes enceintes dans le registre des grossesses sous Gilenya®.
- Par ailleurs, les femmes traitées par Gilenya® ne doivent pas allaiter.

# Modalités de surveillance

**Avant la 1<sup>ère</sup> dose de Gilenya® ou la reprise du traitement\* ou le passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg**

ECG et mesure de la pression artérielle.



**Au cours des 6 heures suivant la 1<sup>ère</sup> dose ou la reprise du traitement\* ou le passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg**

- Mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
- Surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) recommandée.
- ECG de contrôle et mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à l'issue des 6 heures de surveillance.

**À la fin de la période de surveillance de 6 heures**

- La fréquence cardiaque est-elle inférieure à
  - 45 bpm chez les adultes,
  - 55 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, ou
  - 60 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 10 à moins de 12 ans ?\*\*
- Un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur est-il apparu ?\*\*
- L'intervalle QTc est-il supérieur ou égal à 500 ms ?\*\*

**OUI**

**Prolongation de la surveillance cardiaque en milieu hospitalier au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à résolution des troubles**

La fréquence cardiaque est-elle la plus basse valeur observée depuis l'administration de la première dose ?

**OUI**

**Prolongation de la surveillance d'au moins 2 heures et jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque**

**Au cours de la période de surveillance**

Le patient a-t-il nécessité une intervention pharmacologique pour corriger une bradyarythmie ?

**OUI**

**• Prolongation de la surveillance cardiaque en milieu hospitalier au moins jusqu'au lendemain**  
**• Des mesures de surveillance identiques à celles pratiquées lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose doivent être répétées lors de l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose.**

Y a-t-il eu apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ?\*\*

**OUI**

**Prolongation de la surveillance cardiaque en milieu hospitalier au moins jusqu'au lendemain**

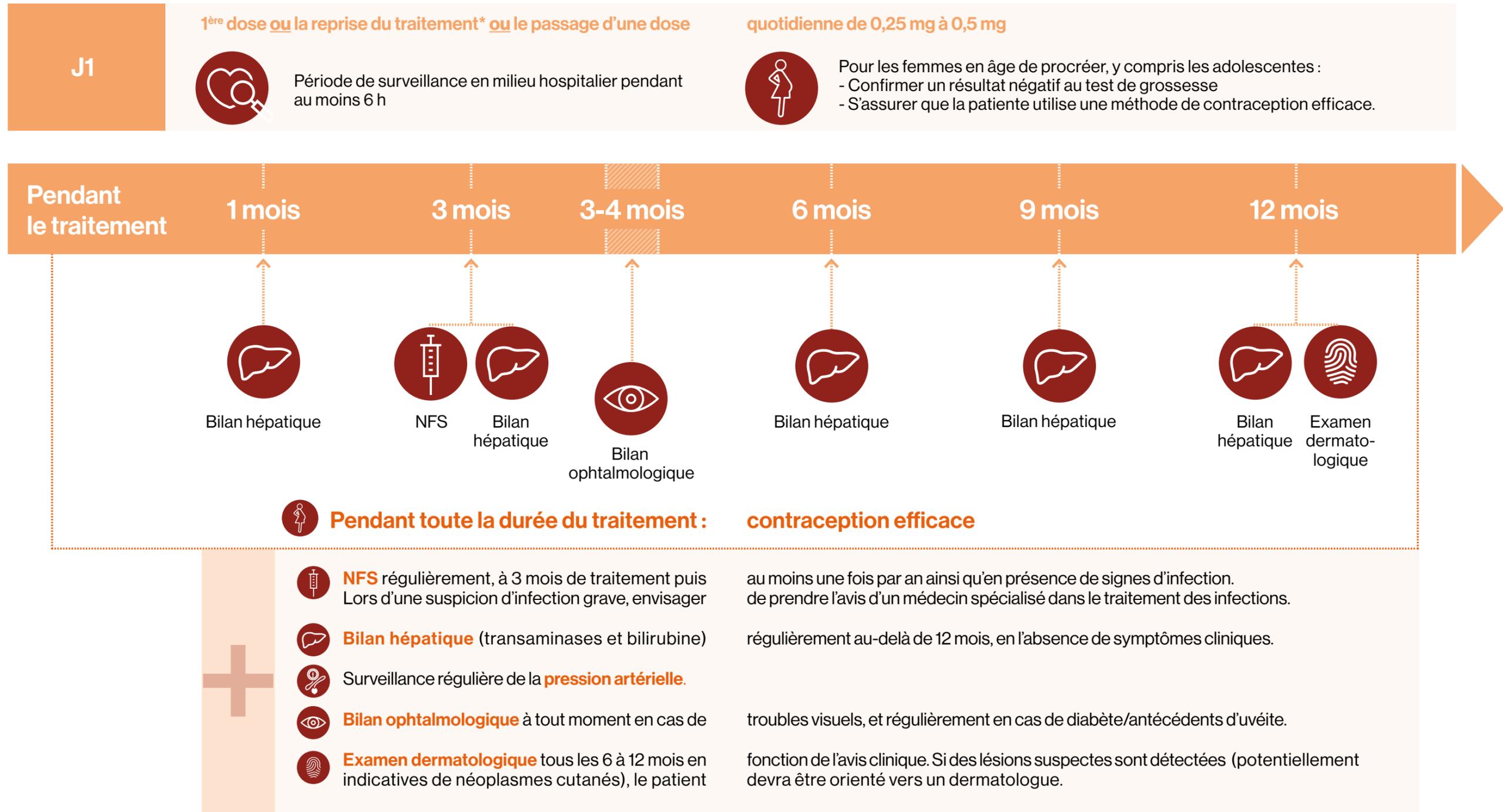
**Si aucun de ces événements n'a eu lieu, le patient peut poursuivre son traitement en ambulatoire**

\* Surveillance de la 1<sup>ère</sup> 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 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement
- pendant plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement

\*\* Ces événements sont qualifiés de troubles cardiaques cliniquement importants.

# Suivi sous traitement : synthèse



\* Surveillance de la 1<sup>ère</sup> 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 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement  
- pendant plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement

## Actions recommandées pour réduire les risques chez les patients traités par Gilenya® (fingolimod)

### ▼ 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 événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://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>.

Pour plus d'informations sur le produit, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Gilenya® 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>.

### Avant d'initier le traitement

- Vérifier l'absence de contre-indication (voir pages 5 et 6) et le cas échéant le respect d'une fenêtre thérapeutique avec le traitement antérieur.
- Vérifier la **NFS** (sur la base d'un bilan datant de moins de 6 mois ou réalisé après l'arrêt d'un traitement antérieur).
- Vérifier les **taux de transaminases et de bilirubine** (sur la base d'un bilan datant de moins de 6 mois).
- Avertir les femmes en âge de procréer, y compris les adolescentes, du risque grave pour le fœtus :
  - Confirmer un résultat négatif au **test de grossesse**.
  - S'assurer que la patiente utilise une **méthode contraceptive efficace**.
- Différer l'instauration du traitement chez les patients présentant une **infection active sévère en cours**, jusqu'à sa résolution.

- Réaliser une sérologie vis-à-vis du VZV** chez les patients sans antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou sans documentation d'une vaccination complète contre le VZV. Si la sérologie est négative : la vaccination complète contre la varicelle est recommandée et, l'instauration du traitement par Gilenya® doit être différée d'un mois afin de permettre d'obtenir une efficacité totale de la vaccination.
- Demander un **dépistage du cancer lié au HPV**, incluant le test Pap (ou frottis cervico-vaginal) conformément à la prise en charge standard.
- Envisager la **vaccination contre le HPV** en tenant compte des recommandations vaccinales.
- Envisager un **schéma complet de vaccination** avant de débuter Gilenya® chez les patients pédiatriques.
- Demander un bilan ophtalmologique complet chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte.
- Demander l'avis d'un cardiologue :
  - chez les patients présentant un bloc sino-auriculaire, un allongement significatif de l'intervalle QT, ayant des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère.
  - chez les patients traités par bêta-bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants (comme vérapamil ou diltiazem) ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple ivabradine, digoxine, anticholinestérasiques ou pilocarpine).
- Vérifier les interactions médicamenteuses et ne pas co-administrer Gilenya® :
  - avec les antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol).
  - avec des médicaments anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire.
- Disposer d'une **IRM initiale de référence** (habituellement de moins de 3 mois).
- Réaliser un **examen dermatologique**. Si des lésions suspectes sont détectées (potentiellement indicatives de néoplasmes cutanés), le patient devra être orienté vers un dermatologue.
- Évaluer le **stade Tanner** et mesurer la **taille** et le **poids** conformément à la prise en charge standard, chez les patients pédiatriques.

## Lors de l'initiation du traitement ou le passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg

- Réaliser un ECG et une mesure de la pression artérielle avant l'administration de la première dose.
- Placer le patient sous surveillance en milieu hospitalier pendant 6 heures** après la première dose en raison des risques de diminution de la fréquence cardiaque et de retard de conduction auriculo-ventriculaire :
  - Mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures,
  - Surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) recommandée.
- Réaliser un ECG et une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à l'issue de la période de surveillance de 6 heures.
- Prolonger la période de surveillance d'au moins 2 heures et jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque si la fréquence cardiaque à 6 heures est la plus basse observée depuis l'administration de la 1<sup>re</sup> dose.
- Prolonger la période de surveillance au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à résolution en cas de troubles cardiaques cliniquement importants (page 8 du guide de prescription)\*.
- Prolonger la période de surveillance au moins jusqu'au lendemain et appliquer des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la 1<sup>re</sup> dose lors de l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose en cas d'intervention pharmacologique pendant la période de surveillance.
- Renseigner le carnet de liaison Hôpital-Ville du patient concernant la période de surveillance.
- À l'issue de la période de surveillance, contacter, par téléphone ou par fax, la pharmacie d'officine indiquée par votre patient, afin d'assurer à votre patient un accès sans délai à son traitement.
- 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 contraception efficace**.

\* Troubles cardiaques cliniquement importants :

- fréquence cardiaque :
  - < 45 bpm chez l'adulte,
  - < 55 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus,
  - < 60 bpm chez les patients pédiatriques âgés de 10 à moins de 12 ans à la fin de la période des 6 heures.
- apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur à la fin de la période des 6 heures.
- intervalle QTc supérieur ou égal à 500 ms à la fin de la période des 6 heures.
- apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré à tout moment au cours de la période de surveillance.

## Durant le traitement

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une transplantation hépatique et de lésion hépatique cliniquement significative ont été rapportés. Par conséquent, la fonction hépatique doit être surveillée attentivement.

### Surveiller la fonction hépatique :

- à 1 mois  à 3 mois  à 6 mois  à 9 mois  à 12 mois
- puis régulièrement ensuite, 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 :

- Surveillance plus fréquente de la fonction hépatique, incluant un dosage de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (PAL) pour déceler toute nouvelle augmentation.
- Recherche d'une étiologie alternative du dysfonctionnement hépatique.

### → Arrêt du traitement 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.

### → En cas de normalisation des taux sériques (y compris si une autre cause du dysfonctionnement hépatique est découverte), Gilenya® peut être réintroduit sur la base d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour le patient.

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.

### Contrôler régulièrement la NFS :

- à 3 mois  au moins une fois/an  en présence de signes d'infection

### → Interrompre le traitement jusqu'à normalisation en cas de taux de lymphocytes confirmé < 0,2.10<sup>9</sup>/L.

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.

### Demander aux patients de signaler rapidement tout signe et symptôme d'infection sous traitement et jusqu'à deux mois après son arrêt.

### → Lors d'une suspicion d'infection grave, envisager de prendre l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections.

→ **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, initier un traitement approprié.**

- 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®.

- 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.

→ **Interrompre le traitement en cas d'infection grave et évaluer le rapport bénéfice-risque avant la reprise du traitement.**

**Être attentif(ve) aux symptômes cliniques ou lésions IRM évocatrices d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**

→ **En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques.**

- Des cas de LEMP ont été rapportés après approximativement 2-3 ans de traitement en monothérapie, il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue.

→ **Le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté.**

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.**

**Surveiller les lésions cutanées.**

La vigilance est recommandée pour les carcinomes basocellulaires et les autres néoplasmes cutanés, incluant mélanome malin, carcinome spinocellulaire, sarcome de Kaposi et carcinome à cellules de Merkel.

→ **Réaliser un examen dermatologique tous les 6 à 12 mois en fonction de l'avis clinique.**

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

**Contrôler régulièrement la pression artérielle.**

Rappeler à la patiente l'importance de poursuivre sa méthode de **contraception**.

**Arrêter le traitement en cas de grossesse et signaler le cas au service de Pharmacovigilance au 0155 47 66 00 (ou par email à [vigilance.france@novartis.com](mailto:vigilance.france@novartis.com)) ou via le registre accessible par téléphone au 0 800 91 96 55 ou à l'adresse [www.gpregnancy.com](http://www.gpregnancy.com)**

**Réaliser une surveillance ophtalmologique :**

Demander au patient de **signaler immédiatement tout signe d'atteinte visuelle** sous traitement par Gilenya®.

Demander un bilan ophtalmologique complet :  
- pour tous les patients 3-4 mois après l'instauration du traitement,  
- en cas de signes d'atteintes visuelles,  
- régulièrement pour les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite.

→ **Interrompre le traitement en cas de survenue d'un œdème maculaire.**

**Éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués.**

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

Évaluer le **stade Tanner** et mesurer la **taille** et le **poids** conformément à la prise en charge standard (patients pédiatriques).

Surveiller les signes et symptômes de **dépression** et d'**anxiété** (patients pédiatriques).

**Renouveler les mesures de surveillance en milieu hospitalier pendant au moins 6 heures**

Lors de la réintroduction du traitement après une interruption pendant :  
- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.  
- Plus de 7 jours au cours des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> semaines de traitement.  
- Plus de 2 semaines après au moins 1 mois de traitement.

Quand les patients passent d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, en raison d'une potentielle bradyarythmie (patients pédiatriques).

**Réévaluer chaque année le rapport bénéfice/risque** d'un traitement par Gilenya®, et en particulier pour les patients pédiatriques.

## Après arrêt définitif du traitement

Demander au patient de **signaler tout symptôme d'infection** jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement.

- Demander aux patients d'être vigilants en cas de signes d'**encéphalite**, de **méningite** ou de **méningo-encéphalite** et de **LEMP**.

Demander aux femmes en âge de procréer de **continuer leur contraception** pendant au moins deux mois après l'arrêt du traitement.

Surveiller les patients à la recherche de signes et les symptômes évocateurs d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie (« effet rebond ») et initier si besoin un traitement adapté.

Surveiller les transaminases hépatiques et la bilirubine sérique jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.



Formulaire de mise en route d'un traitement ambulatoire  
par GILENYA® : information à faxer  
à la pharmacie d'officine indiquée par le patient

**COURRIER MÉDICAL  
CONFIDENTIEL**

EXPÉDITEUR
Prescripteur : .....
Coordonnées de l'hôpital : .....
.....
.....
Téléphone : .....
Signature du médecin prescripteur : .....

DESTINATAIRE
Pharmacie : .....
Coordonnées de l'officine : .....
.....
.....
.....

**Patient :** ..... **Date :** .....

Nom/Prénom : .....

Âge/Sexe : .....

Tél. : .....

Madame, Monsieur,

Ce patient a débuté un traitement par GILENYA® 0,5 mg ou GILENYA® 0,25 mg (fingolimod). La première administration a été effectuée en milieu hospitalier afin de surveiller les effets cardio-vasculaires pouvant être observés à l'instauration du traitement.

À l'issue de la période de surveillance d'au moins 6 heures, le prescripteur hospitalier (neurologue ou neuropédiatre) de ce patient a estimé que le relais du traitement en ambulatoire était possible.

**Afin d'assurer la continuité du traitement et de permettre au patient d'en disposer demain au plus tard, nous vous remercions de procéder dès maintenant à la commande :**

- d'une boîte de 28 gélules de Gilenya® 0,5 mg (fingolimod) - Code CIP 34009 417 787 6 6

- d'une boîte de 28 gélules de Gilenya® 0,25 mg (fingolimod) - Code CIP 34009 301 659 4 2

La posologie recommandée chez l'adulte est d'une gélule 0,5 mg par jour pendant 1 mois.

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

- si  $\leq 40$  kg : une gélule de 0,25 mg par jour.

- si  $> 40$  kg : une gélule de 0,5 mg par jour.

Cette boîte sera à délivrer au patient, ou à un tiers, sur présentation de l'ordonnance qui lui est remise ce jour (ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception – Cerfa 12708\*02).

**En cas de difficulté d'approvisionnement auprès de votre grossiste, un numéro d'urgence joignable 24h/24h est mis à votre disposition afin qu'un approvisionnement spécifique puisse être organisé dans les plus brefs délais : 0 800 00 27 87**

Service & appel  
gratuits

Merci d'accuser réception de ce document, et de certifier la commande du produit, en renvoyant ce document validé par le tampon de l'officine au n° de télécopie suivant : .....

Tampon de l'officine

En cas d'erreur d'orientation merci d'appeler le n° suivant : .....

## COORDONNÉES DU CARDIOLOGUE

Téléphone: .....



**COURRIER MÉDICAL  
CONFIDENTIEL**

Chère Consœur, Cher Confrère,

Je vous adresse M. / Mme .....

- présentant un antécédent de (*antécédents médicaux d'intérêt*) .....

.....

- traité(e) par (*traitements en cours*) .....

.....

pour un avis cardiologique avant instauration d'un traitement par GILENYA®.

GILENYA® est un traitement par voie orale, indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente de l'adulte, l'enfant, l'adolescent (âgé de 10 ans et plus).

Il entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque à l'instauration du traitement, pouvant être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire incluant des cas isolés de blocs auriculo-ventriculaires complets, transitoires et spontanément résolutifs. En général, les troubles de la conduction ont été transitoires et asymptomatiques, n'ont pas nécessité de traitement et se sont résolus dans les 24 premières heures de traitement.

L'effet chronotrope négatif de GILENYA® est maximal dans les 6 premières heures. Il persiste au cours des jours suivants, bien qu'habituellement avec une intensité moindre, et diminue habituellement au cours des semaines suivantes. C'est pour cela que l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de GILENYA® doit être réalisée en milieu hospitalier avec une période de surveillance cardio-vasculaire d'au moins 6 heures.

Les mesures de surveillance préconisées chez l'ensemble des patients sont :

- Avant administration de la 1<sup>ère</sup> dose ou lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg de GILENYA® : ECG et mesure de la pression artérielle.
- Au cours des 6 heures suivant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose ou lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg :
  - Mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures.
  - Surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) recommandée.
  - ECG de contrôle et mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle à l'issue des 6 heures de surveillance.

GILENYA® est contre-indiqué ou déconseillé chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire ou recevant un traitement bradycardisant. Le traitement par GILENYA® ne doit être envisagé chez ces patients que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

Il est recommandé :

- chez les **patients présentant un risque cardio-vasculaire pour lesquels GILENYA® est déconseillé\***, de solliciter l'avis d'un cardiologue avant instauration du traitement par GILENYA® afin de définir les mesures de surveillance appropriées à mettre en place lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose.
- chez les **patients recevant un traitement bradycardisant\*\***, de solliciter l'avis d'un cardiologue avant instauration du traitement par GILENYA® :
  - afin de considérer le relais par un traitement non bradycardisant avant l'instauration du traitementou
  - afin de définir les mesures de surveillance appropriées à mettre en place lors de l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose si le traitement bradycardisant ne peut être arrêté.

Chez ces patients, la période de surveillance de 6 heures doit être prolongée au moins jusqu'au lendemain.

Dans ce cadre, je souhaiterais que vous réalisiez chez ce(tte) patient(e) un bilan cardiologique, et que vous me fassiez part de vos recommandations concernant l'instauration d'un traitement par GILENYA® et ses modalités chez ce(tte) patient(e).

Je vous remercie par avance pour votre avis, et vous prie de bien vouloir agréer, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de mes salutations distinguées.

**\* Patients présentant un risque cardio-vasculaire pour lesquels GILENYA® est déconseillé :**

Patients présentant :

- Un bloc sino-auriculaire ;
- Un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms (femme adulte), QTc > 460 ms (enfant et adolescent de sexe féminin) ou > 450 ms (homme adulte, enfant et adolescent de sexe masculin)) ;
- Des antécédents de bradycardie symptomatique, de syncopes à répétition ou d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère.

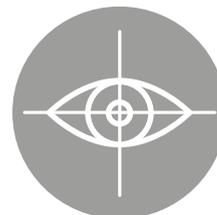
**\*\* Patients recevant un traitement bradycardisant** tel que : bêta-bloquants, inhibiteurs calciques bradycardisants (par exemple vérapamil ou diltiazem), ou autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple ivabradine, digoxine, anticholinestérasiques ou pilocarpine).

Nous vous rappelons les nouvelles contre-indications cardiovasculaires de **GILENYA®** :

- Patients ayant présenté dans les 6 derniers mois un infarctus du myocarde (IM), un angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC)/accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant une hospitalisation), ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la New York Heart Association (NYHA).
- Patients présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III.
- Patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du second degré de type Mobitz II ou un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré ou une maladie du sinus, en l'absence de port d'un pacemaker.
- Patients présentant un intervalle QTc initial  $\geq$  500 msec.

## COORDONNÉES DE L'OPHTALMOLOGUE

Téléphone : .....



**COURRIER MÉDICAL  
CONFIDENTIEL**

Chère Consœur, Cher Confrère,

Je vous adresse M. / Mme .....  
sous traitement par GILENYA® pour réalisation d'un bilan ophtalmologique à la recherche d'un œdème maculaire.

GILENYA® est un traitement par voie orale, indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente de l'adulte, l'enfant, l'adolescent (âgé de 10 ans et plus).

Au cours des études cliniques, il a été observé chez 0,5% des patients traités par GILENYA® 0,5 mg un œdème maculaire, avec ou sans symptômes visuels. En général, l'œdème maculaire est apparu au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement et s'est résorbé spontanément après l'arrêt de GILENYA®.

Un bilan ophtalmologique doit donc être réalisé chez tous les patients 3 à 4 mois après l'instauration du traitement.

De plus, il a été observé que le risque d'œdème maculaire était majoré chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte. Ces patients doivent donc bénéficier d'un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement par GILENYA®, puis sous traitement, d'une surveillance ophtalmologique régulière.

Ce(tte) patient(e) est diabétique ou présente des antécédents d'uvéïte : oui  non

Ce(tte) patient(e) a commencé son traitement par GILENYA® le : ..... / ..... / .....

Je vous l'adresse pour (case(s) à cocher) :

- bilan ophtalmologique avant instauration du traitement .....
- bilan ophtalmologique après 3 à 4 mois de traitement .....
- surveillance régulière chez un patient présentant un risque accru de survenue d'un œdème maculaire .....

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire qui vous semblerait nécessaire et vous remercie de bien vouloir me transmettre les résultats de ce bilan ophtalmologique.

Je vous prie de bien vouloir agréer, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de mes salutations distinguées.