

ANNEXE

**CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET
EFFICACE DU MEDICAMENT POUR ETRE IMPLEMENTEES DANS LES ETATS
MEMBRES**

Conditions ou restrictions en vue d'utilisation sûre et efficace du médicament pour être implémentées dans les états membres

Les états membres conviendront avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du matériel d'éducation final avant la commercialisation sur leur territoire.

Les états membres devront s'assurer, au moment de la commercialisation et, que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché transmet à tous les médecins susceptibles de prescrire GILENYA un kit d'information médicale mis à jour contenant les éléments suivants :

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

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

- Surveillance requise à l'initiation du traitement
 - Avant la première dose
 - Réaliser un ECG avant la première dose de GILENYA (ou lorsque la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant).
 - Mesurer la pression artérielle avant la première dose de GILENYA (ou lorsque la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant).
 - Faire un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement.
 - Réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement par GILENYA chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte.

Pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose (ou si la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant)

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

Au-delà de 6 à 8 heures après la première dose (ou si la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant)

- Si, à 6 heures, la fréquence cardiaque est à la valeur la plus basse observée depuis l'administration de la première dose, prolonger la surveillance de la fréquence cardiaque d'au moins 2 heures, et ce, jusqu'à ré-augmentation de la fréquence cardiaque.
- Recommandation d'une surveillance jusqu'au lendemain suivant l'administration de la première dose (ou si la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant).

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

- Patients ayant nécessité une intervention pharmacologique durant la période de surveillance après l'initiation du traitement.
- Patients chez lesquels un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré est apparu à tout moment.

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

Si un traitement par GILENYA est envisagé chez ces patients, les bénéfices attendus devront l'emporter sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de déterminer les mesures appropriées de surveillance, une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain étant recommandée.
- GILENYA ne doit pas être utilisé chez les patients recevant de façon concomitante des antiarythmiques de classe Ia ou de classe III.
- GILENYA est déconseillé chez les patients recevant de façon concomitante des traitements connus pour diminuer la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA est envisagé chez ces patients, les bénéfices attendus devront l'emporter sur les risques potentiels et l'avis d'un cardiologue devra être sollicité afin de considérer le relais par un traitement non bradycardisant ou, si cela n'est pas possible, de déterminer les mesures appropriées de surveillance. Une surveillance prolongée au moins jusqu'au lendemain est recommandée.
- GILENYA diminue le taux de lymphocytes périphériques. Il est nécessaire de vérifier le taux de lymphocytes périphériques du patient (NFS) avant l'instauration et de le surveiller pendant le traitement par GILENYA.
- GILENYA peut augmenter le risque d'infection. Chez les patients présentant une infection active sévère, il est nécessaire de différer l'instauration du traitement jusqu'à résolution de l'infection. L'arrêt temporaire du traitement doit être envisagé en cas d'infection grave. L'utilisation concomitante avec des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs doit être évitée.
- Nécessité d'expliquer aux patients que tout signe et symptôme d'infection survenant sous traitement par GILENYA et jusqu'à deux mois après son arrêt doit être signalé immédiatement à leur médecin.
- Recommandations spécifiques sur la vaccination des patients en début ou en cours de traitement par GILENYA.
- Nécessité d'un bilan ophtalmologique complet 3-4 mois après l'instauration du traitement par GILENYA afin de détecter précocement une atteinte visuelle liée à un œdème maculaire d'origine médicamenteuse.

- Nécessité d'un bilan ophtalmologique au cours du traitement par GILENYA chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte.
- Risque tératogène de GILENYA : importance d'éviter une grossesse sous GILENYA et nécessité de confirmer par un test de grossesse négatif avant l'instauration du traitement par GILENYA. Ce test doit être répété à intervalles appropriés.
- Nécessité d'avertir les femmes en âge d'avoir des enfants du risque grave pour le fœtus et nécessité d'avoir recours à une contraception efficace sous traitement par GILENYA et au moins deux mois après son arrêt.
- Nécessité d'une surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement par GILENYA à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, puis régulièrement ensuite.
- Nécessité de remettre aux patients une carte-patient.

La carte-patient devra contenir les messages clés suivants :

- Qu'ils vont avoir un ECG et une mesure de la pression artérielle avant de recevoir la première dose de GILENYA (ou lorsque la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant).
- Que leur fréquence cardiaque devra être surveillée pendant une période de 6 heures ou plus après la première dose de GILENYA (ou lorsque la dernière dose de GILENYA a été administrée plus de deux semaines auparavant), avec vérification toutes les heures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Les patients pourront être surveillés de façon continue par ECG pendant les 6 premières heures. Un ECG sera fait à la fin de la période de 6 heures et dans certains cas, la surveillance pourra entraîner une hospitalisation jusqu'au lendemain.
- Qu'il est nécessaire de signaler immédiatement les symptômes évoquant une fréquence cardiaque basse (comme des étourdissements, des vertiges, des nausées ou des palpitations) après la première dose de GILENYA.
- Que GILENYA est déconseillé chez les patients ayant des maladies cardiaques ou chez ceux prenant de façon concomitante des traitements connus pour diminuer la fréquence cardiaque et qu'ils doivent informer tous leurs médecins qu'ils sont traités par GILENYA.
- Les signes et symptômes d'infection et la nécessité de signaler immédiatement au prescripteur ceux survenant sous traitement par GILENYA et jusqu'à deux mois après son arrêt.
- La nécessité de signaler immédiatement au prescripteur tout symptôme d'atteinte visuelle sous traitement par GILENYA et pendant au moins deux mois après son arrêt.
- Que GILENYA est tératogène et donc que les femmes en âge d'avoir des enfants doivent :
 - Avoir un test de grossesse négatif.
 - Avoir recours à une contraception efficace sous traitement par GILENYA et au moins deux mois après son arrêt.
 - Signaler immédiatement au prescripteur toute grossesse (volontaire ou involontaire) qui surviendrait sous traitement par GILENYA et dans les deux mois suivant son arrêt.
- La nécessité d'un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement et d'une surveillance de la fonction hépatique sous traitement par GILENYA, à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, puis régulièrement.