

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gilenya 0,25 mg, gélule
Gilenya 0,5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gilenya 0,25 mg, gélule

Chaque gélule de 0,25 mg contient 0,25 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate).

Gilenya 0,5 mg, gélule

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Gilenya 0,25 mg, gélule

Gélule de 16 mm avec une coiffe et un corps opaques ivoire, portant l'inscription radiale « FTY0.25 mg » imprimée en noir sur la coiffe et une bande radiale noire sur le corps.

Gilenya 0,5 mg, gélule

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes 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 (pour les exceptions et les informations sur les périodes de relais de traitement voir rubriques 4.4 et 5.1).

ou

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

- Patients pédiatriques ayant un poids corporel ≤ 40 kg : une gélule de 0,25 mg par voie orale une fois par jour.
- Patients pédiatriques ayant un poids corporel > 40 kg : une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois 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.

Lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg, il est recommandé de répéter les mêmes mesures de surveillance que celles de l'administration de la première dose.

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

- 1 jour ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement.
- plus de 7 jours au cours des 3^{ème} et 4^{ème} semaines de traitement.
- plus de 2 semaines après un mois de traitement.

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du fingolimod chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les données disponibles chez les enfants âgés de 10 à 12 ans sont très limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à la voie orale.

Gilenya peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

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

4.3 Contre-indications

- Syndrome d'immunodéficience.
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.4).
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers 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) (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant des arythmies cardiaques sévères nécessitant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou de classe III (voir rubrique 4.4).
- 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 (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un intervalle QTc initial ≥ 500 msec (voir rubrique 4.4).
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradycardie

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

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

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

Il est recommandé de prendre les mêmes précautions que celles de l'administration de la première dose lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg.

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

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

Les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction du traitement par fingolimod en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement. Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la première dose sont recommandées lorsque le traitement est interrompu (voir rubrique 4.2).

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

En raison du risque de troubles du rythme graves ou de bradycardie importante, Gilenya est déconseillé chez les patients présentant un bloc sino-auriculaire, des antécédents de bradycardie symptomatique, de syncopes à répétition ou d'arrêt cardiaque, ou chez les patients ayant un

allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms [femme adulte], QTc > 460 ms [enfant de sexe féminin] ou > 450 ms [homme adulte et enfant de sexe masculin]), une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère (voir également rubrique 4.3). Chez ces patients, un traitement par Gilenya ne doit être envisagé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels et il convient de demander l'avis d'un cardiologue avant l'instauration du traitement afin de déterminer les mesures de surveillance les plus appropriées à mettre en place lors de l'administration de la première dose. Une surveillance prolongée, au moins jusqu'au lendemain, est recommandée (voir également rubrique 4.5).

Le fingolimod n'a pas été étudié chez les patients présentant des arythmies nécessitant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques de classe Ia et de classe III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie (voir rubrique 4.3).

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

Intervalle QT

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

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

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

Effets immunosuppresseurs

Le fingolimod possède un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque infectieux, incluant des infections opportunistes pouvant être d'issue fatale, et augmente le risque de développer des lymphomes et autres cancers, particulièrement ceux de la peau. Les médecins doivent surveiller étroitement les patients, particulièrement ceux présentant des maladies concomitantes ou des facteurs de risque connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. En cas de risque suspecté, l'arrêt du traitement doit être envisagé au cas par cas par le médecin (voir également rubriques 4.4 « Infections » et « Cancers cutanés » et rubrique 4.8 « Lymphomes »).

Infections

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

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

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

Les effets de Gilenya sur le système immunitaire peuvent augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir rubrique 4.8). Un diagnostic et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent par conséquent être mis en place chez les patients présentant des symptômes d'infection durant le traitement. Lors d'une suspicion d'infection grave chez un patient, l'avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des infections doit être envisagé. Durant le traitement, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'infection survenant sous traitement.

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

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

Infection par le virus de l'herpès

Des cas graves, engageant le pronostic vital, et parfois avec une issue fatale d'encéphalite, de méningite ou de méningo-encéphalite causés par les virus herpès simplex et varicelle-zona ont été rapportés avec Gilenya à n'importe quel moment du traitement. Si une encéphalite, une méningite ou une méningo-encéphalite herpétique survient, Gilenya doit être arrêté et un traitement approprié de l'infection doit être administré.

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

Méningite à cryptocoques

Des cas de méningite à cryptocoques (infection fongique), parfois avec une issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation après approximativement 2-3 ans de traitement, il est à noter cependant que la relation exacte avec la durée du traitement demeure inconnue (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des symptômes et signes compatibles avec une méningite à cryptocoques (par exemple céphalées accompagnées de troubles neuropsychiatriques tels que confusion, hallucinations, et/ou trouble de la personnalité) doivent faire l'objet d'une recherche diagnostique rapide. En cas de diagnostic de méningite à cryptocoques, le traitement par fingolimod doit être interrompu et un traitement approprié doit être initié. L'avis d'un spécialiste en infectiologie devra être recherché si la réintroduction du traitement par fingolimod est jugée nécessaire.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP sont survenus avec fingolimod (voir rubrique 4.8). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (JCV), qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La majorité des cas de LEMP ont été rapportés après 2 ans ou plus de traitement par fingolimod. En plus de la durée d'exposition au fingolimod, les autres facteurs de risque de LEMP incluent un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur antérieur, et/ou une lymphopénie sévère ($<0,5 \times 10^9/l$). Les patients les plus à risque doivent être surveillés pour tout signe ou symptôme de LEMP. La LEMP ne peut survenir qu'en présence d'une infection JCV. Si une sérologie JCV est réalisée, il faut tenir compte du fait que l'influence de la lymphopénie sur la précision du test de détection des anticorps anti-JCV n'a pas été étudiée chez les patients traités par fingolimod. Un test de détection des anticorps anti-JCV négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection ultérieure par le JCV. Avant l'initiation du traitement par fingolimod, une IRM initiale de référence (habituellement de moins de 3 mois) doit être disponible. Lors des IRM de routine (en accord avec les recommandations nationales et locales), une attention doit être portée sur toute lésion évocatrice de LEMP. La mise en évidence à l'IRM peut précéder les symptômes et les signes cliniques. La réalisation d'une IRM annuelle peut être envisagée dans le contexte d'un suivi renforcé en particulier chez les patients à risque plus élevé de LEMP. Des cas de LEMP asymptomatiques reposant sur les résultats de l'IRM et la présence d'ADN du JCV dans le liquide céphalorachidien ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod. En cas de suspicion clinique de LEMP, une IRM devra être réalisée immédiatement à des fins diagnostiques et le traitement par fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP soit écarté. En cas de LEMP confirmé, le traitement par fingolimod doit être définitivement arrêté (voir également rubrique 4.3).

Un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) a été rapporté chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P), y compris le fingolimod, qui avaient développé une LEMP et avaient par la suite arrêté le traitement. L'IRIS se présente sous la forme d'un déclin clinique de l'état du patient qui peut être rapide, peut entraîner de graves complications neurologiques ou le décès, et est souvent associé à des changements caractéristiques à l'IRM. Le délai d'apparition de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement par le modulateur du récepteur à la S1P. Une surveillance du développement de l'IRIS et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.

Infection par le papillomavirus humain

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 (voir rubrique 4.8). En raison des propriétés immunosuppressives du fingolimod, la vaccination contre le HPV doit être envisagée avant l'instauration du traitement par fingolimod en tenant compte des recommandations vaccinales. Le dépistage du cancer, incluant le test Pap, est recommandé conformément à la prise en charge standard.

Œdème maculaire

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

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

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

Atteinte hépatique

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

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

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

Des valeurs récentes (obtenues au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques et la bilirubine sérique doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite jusqu'à deux mois après l'arrêt de Gilenya. En l'absence de symptômes cliniques, si les transaminases hépatiques sont supérieures à 3 mais inférieures à 5 fois la LSN sans augmentation de la bilirubine sérique, une surveillance plus fréquente incluant un dosage de la bilirubine sérique et de la phosphatase alcaline (PAL) doit être instaurée pour déceler toute nouvelle augmentation et chercher une étiologie alternative du dysfonctionnement hépatique. 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, Gilenya doit être arrêté. La surveillance hépatique doit être poursuivie. Si les taux sériques reviennent à la normale (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.

Chez les patients développant des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme par exemple des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou un ictère et/ou une coloration foncée des urines, les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doivent être contrôlés rapidement et le traitement arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée. Le traitement ne doit pas être repris à moins qu'une étiologie alternative plausible des signes et symptômes d'atteinte hépatique ne puisse être établie.

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

Effets sur la pression artérielle

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

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

Effets sur l'appareil respiratoire

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

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

Traitement antérieur par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

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

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

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

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

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

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

Administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP450

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

Cancers

Cancers cutanés

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 (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de surveiller l'apparition des lésions cutanées et il est recommandé de réaliser un examen dermatologique à l'initiation, puis 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.

En raison du risque potentiel de développement d'un cancer cutané, les patients traités par fingolimod doivent être avertis du risque encouru d'une exposition solaire sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante par UVB ou de photo-chimiothérapie par UVA (PUVA).

Lymphomes

Des cas de lymphomes ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation (voir rubrique 4.8). Ces cas étaient de nature hétérogène, principalement des lymphomes non-Hodgkinien, incluant des lymphomes à cellules B et T. Des cas de lymphomes cutanés à cellules T (mycosis fongoïde) ont été observés. Un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV) a également été observé. En cas de suspicion de lymphome, le traitement doit être arrêté.

Femmes en âge de procréer

En raison du risque pour le fœtus, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque pour le fœtus, doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.3 et 4.6 ainsi que les informations présentées dans le kit d'information médicale).

Lésions pseudo-tumorales

De rares cas de lésions pseudo-tumorales associées à une poussée de SEP ont été rapportés depuis la commercialisation. En cas de poussées sévères, une IRM doit être réalisée pour exclure la présence de lésions pseudo-tumorales. Le médecin devra envisager l'arrêt du traitement au cas par cas en prenant en compte les risques et bénéfices pour le patient.

Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») après l'arrêt du fingolimod

Depuis la commercialisation, une exacerbation sévère de la maladie a été observée rarement chez des patients ayant arrêté le fingolimod. Cela a principalement été observé pendant les 12 semaines suivant l'arrêt du fingolimod, mais a également été rapporté jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du traitement. La prudence est donc requise lors de l'arrêt du fingolimod. Si l'arrêt du fingolimod est jugé nécessaire, l'éventualité d'une reprise d'activité exceptionnellement importante de la maladie doit être considérée et les patients doivent être surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes évocateurs et initier si besoin un traitement adapté (voir « Arrêt du traitement » ci-dessous).

Arrêt du traitement

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

Après l'arrêt du traitement par fingolimod à la suite de la survenue d'une LEMP, il est recommandé de surveiller les patients pour détecter l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immune (LEMP-IRIS) (voir « Leucoencéphalopathie multifocale progressive » ci-dessus).

La prudence est également requise lors de l'arrêt du traitement par fingolimod en raison du risque d'un « effet rebond » (voir « Reprise de l'activité de la maladie (« effet rebond ») après l'arrêt du fingolimod » ci-dessus). Si l'arrêt de Gilenya est jugé nécessaire, les patients devront être surveillés pendant cette période, à la recherche de signes évocateurs d'un possible « effet rebond ».

Interférence avec les analyses sérologiques

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

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi des patients pédiatriques est similaire à celui des adultes. En conséquence, les mises en garde et les précautions d'emploi pour les adultes s'appliquent également aux patients pédiatriques.

En particulier, les éléments suivants doivent être pris en compte lors de la prescription de Gilenya à des patients pédiatriques :

- Des précautions doivent être prises lors de l'administration de la première dose (voir « Bradycardie » ci-dessus). Les mêmes précautions que celles de l'administration de la première dose sont recommandées lors du passage d'une dose quotidienne de 0,25 mg à 0,5 mg.
- Dans l'étude pédiatrique contrôlée D2311, des cas de crises épileptiques, d'anxiété, d'humeur dépressive et de dépression ont été rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients traités par fingolimod que chez les patients traités par interféron bêta-1a. La prudence est nécessaire dans cette population (voir « Population pédiatrique » en rubrique 4.8).
- Des augmentations isolées légères de la bilirubine ont été observées chez des patients pédiatriques traités par Gilenya.
- Il est recommandé que les patients pédiatriques reçoivent toutes les vaccinations conformément au calendrier vaccinal actuel avant le début du traitement par Gilenya (voir « Infections » ci-dessus).
- Les données disponibles sont très limitées chez les enfants âgés de 10 à 12 ans, ayant un poids inférieur à 40 kg ou de stade Tanner <2 (voir rubriques 4.8 et 5.1). La prudence est nécessaire dans ces sous-groupes en raison des données très limitées issues de l'étude clinique.
- Les données de sécurité à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles.

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

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

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

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

Vaccination

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

Médicaments induisant une bradycardie

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

Interactions pharmacocinétiques d'autres substances actives sur le fingolimod

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

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

Interactions pharmacocinétiques du fingolimod avec d'autres substances actives

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Le fingolimod est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif au test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées du risque grave pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya et pendant les 2 mois suivant son arrêt car le fingolimod est éliminé de l'organisme en 2 mois environ après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans le kit d'information médicale. Ces mesures doivent être appliquées avant que le fingolimod ne soit prescrit et pendant le traitement.

Quand le traitement est arrêté en raison d'un projet de grossesse, l'éventualité d'une reprise de la maladie doit être considérée (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Les données rapportées chez l'homme après la commercialisation suggèrent que l'utilisation du fingolimod pendant la grossesse est associée à un risque de malformations congénitales deux fois plus élevé chez les nourrissons nés de mères exposées au fingolimod pendant la grossesse en comparaison au taux observé dans la population générale (2-3%; EUROCAT).

Les malformations majeures fréquemment rapportées étant les suivantes :

- Cardiopathies congénitales, telles que anomalies du septum auriculaire et ventriculaire, tétralogie de Fallot
- Anomalies rénales
- Anomalies musculo-squelettiques

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

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

Par conséquent, le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le fingolimod doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse (voir rubrique 4.4). Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, le fingolimod doit être arrêté. Un avis médical doit être pris concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement, et des échographies doivent être effectuées.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) à la dose de 0,5 mg étaient les céphalées (24,5 %), l'augmentation des enzymes hépatiques (15,2 %), la diarrhée (12,6 %), la toux (12,3 %), la grippe (11,4 %), la sinusite (10,9 %) et les maux de dos (10,0 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et issus de l'expérience après commercialisation via la notification spontanée ou la littérature sont présentés ci-dessous. Les fréquences ont été définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très fréquent :	Grippe Sinusite
Fréquent :	Infections à Herpes virus Bronchite Pityriasis versicolor
Peu fréquent :	Pneumonie
Fréquence indéterminée :	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)** Infections à cryptocoques**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	
Fréquent :	Carcinome basocellulaire
Peu fréquent :	Mélanome malin****
Rare :	Lymphome*** Carcinome spino-cellulaire****
Très rare :	Sarcome de Kaposi****
Fréquence indéterminée :	Carcinome à cellules de Merkel***
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Lymphopénie Leucopénie
Peu fréquent :	Thrombopénie
Fréquence indéterminée :	Anémie hémolytique auto-immune*** Œdème périphérique***
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée :	Réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement*** Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)**
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Dépression
Peu fréquent :	Humeur dépressive
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensation vertigineuse Migraine
Peu fréquent :	Crise épileptique
Rare :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*
Fréquence indéterminée :	Exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod***
Affections oculaires	

Fréquent :	Vision trouble
Peu fréquent :	Œdème maculaire
Affections cardiaques	
Fréquent :	Bradycardie Bloc auriculo-ventriculaire
Très rare :	Inversion de l'onde T***
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux
Fréquent :	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée
Peu fréquent :	Nausées***
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	Insuffisance hépatique aiguë***
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Eczéma Alopécie Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Dorsalgies
Fréquent :	Myalgies Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent :	Asthénie
Investigations	
Très fréquent :	Elévation des enzymes hépatiques (élévation de l'alanine transaminase, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase)
Fréquent :	Perte de poids*** Hypertriglycémie
Peu fréquent :	Diminution du taux de neutrophiles
<p>* La catégorie de fréquence est basée sur une exposition estimée au fingolimod d'approximativement 10 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.</p> <p>** LEMP, IRIS et infections à cryptocoques (dont des cas de méningites à cryptocoques) ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).</p> <p>*** Effets indésirables issus de la notification spontanée et de la littérature.</p> <p>**** La catégorie de fréquence et l'évaluation du risque sont basées sur une exposition au fingolimod 0,5 mg estimée à plus de 24 000 patients dans l'ensemble des études cliniques.</p>	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections

Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, les taux globaux d'infections (65,1 %) à la dose de 0,5 mg ont été similaires à ceux

observés avec le placebo. Cependant, les infections respiratoires basses, essentiellement des bronchites et dans une moindre mesure les infections herpétiques et les pneumonies, ont été plus fréquentes chez les patients traités par fingolimod. Des cas d'infection disséminée au virus de l'herpès, incluant des cas fatals, ont été rapportés, y compris à la dose de 0,5 mg.

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

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 (voir rubrique 4.4). En raison des propriétés immunosuppressives du fingolimod, la vaccination contre le HPV doit être envisagée avant l'instauration du traitement par fingolimod en tenant compte des recommandations vaccinales. Le dépistage du cancer, incluant le test Pap, est recommandé conformément à la prise en charge standard.

Œdème maculaire

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

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

Bradycardie

L'instauration du traitement entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Au cours des études cliniques dans la sclérose en plaques, la diminution maximale de la fréquence cardiaque a été observée dans les 6 heures après l'instauration du traitement, avec une diminution de la fréquence cardiaque moyenne de 12-13 battements par minutes (bpm) avec fingolimod 0,5 mg. Une fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm chez les patients adultes, et inférieure à 50 bpm chez les patients pédiatriques traités par fingolimod 0,5 mg, a rarement été observée. La fréquence cardiaque moyenne tendait vers sa valeur initiale en un mois avec la poursuite du traitement. La bradycardie a été généralement asymptomatique, mais certains patients ont présenté des symptômes légers à modérés, incluant hypotension, sensations vertigineuses, fatigue et/ou palpitations, qui se sont résolus dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement (voir également rubriques 4.4 et 5.1).

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

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

Pression artérielle

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

Fonction hépatique

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

Troubles du système nerveux

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

Des cas de crises épileptiques y compris des états de mal épileptique, ont été rapportés lors de l'utilisation du fingolimod dans les études cliniques et après la commercialisation.

Troubles vasculaires

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

Système respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures des valeurs du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion du

monoxyde de carbone (DLCO) ont été observées un mois après le début du traitement par Gilenya et sont ensuite restées stables. A 24 mois, la diminution en pourcentage du VEMS théorique par rapport aux valeurs initiales a été de 2,7 % sous fingolimod 0,5 mg et de 1,2 % sous placebo, différence qui a disparu après arrêt du traitement. Les diminutions de la DLCO à 24 mois ont été de 3,3 % sous fingolimod 0,5 mg et 2,7 % sous placebo (voir aussi la rubrique 4.4, « Effets sur l'appareil respiratoire »).

Lymphomes

Des cas de lymphomes de différents types, incluant un cas fatal de lymphome à cellules B positif au virus d'Epstein-Barr (EBV), ont été rapportés dans les études cliniques et après commercialisation. L'incidence des cas de lymphomes non-Hodgkiniens (à cellules B et T) était plus importante dans les essais cliniques que celle attendue dans la population générale. Des cas de lymphomes à cellules T ont également été rapportés depuis la commercialisation, dont des cas de lymphomes cutanés à cellules T (mycosis fongoïde) (voir aussi la rubrique 4.4, « Cancers »).

Syndrome hémophagocytaire

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

Population pédiatrique

Dans l'étude pédiatrique contrôlée D2311 (voir rubrique 5.1), le profil de sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques (âgés de 10 à moins de 18 ans) recevant du fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg une fois par jour était globalement similaire à celui observé chez les patients adultes. Toutefois, il a été observé plus de troubles neurologiques et psychiatriques dans cette étude. La prudence est nécessaire dans cette population en raison des données très limitées issues de l'étude clinique.

Dans l'étude pédiatrique, des cas de crises épileptiques ont été rapportés chez 5,6% des patients traités par fingolimod et chez 0,9% des patients traités par interféron bêta-1a.

La dépression et l'anxiété sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques. Des cas de dépression et d'anxiété ont également été rapportés chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.

Des augmentations isolées légères de la bilirubine ont été observées chez des patients pédiatriques traités par fingolimod.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

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

De plus, si après 6 heures la fréquence cardiaque est < 45 bpm 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 ans et moins de 12 ans, ou si on observe à l'ECG réalisé 6 heures après la première dose l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du second degré ou de degré supérieur ou si l'intervalle QTc est ≥ 500 ms, la période de surveillance doit être prolongée au moins jusqu'au lendemain et jusqu'à résolution des troubles. L'apparition à tout moment d'un bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré doit également conduire à une prolongation de la surveillance jusqu'au lendemain.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AE01

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

Le récepteur S1P4 pourrait partiellement contribuer à l'effet mais il n'a pas été le principal responsable de la déplétion lymphoïde. Les mécanismes de bradycardie et de vasoconstriction ont également été étudiés *in vitro* chez des cobayes et dans l'aorte et les artères coronaires isolées de lapins. Il a été conclu que la bradycardie pourrait être principalement induite par l'activation des canaux potassiques à rectification entrante ou des canaux K⁺ à rectification entrante activés par les protéines G (IKCh/GIRK) et que la vasoconstriction semble induite par un mécanisme dépendant de la Rho kinase et du calcium.

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Tableau 1 Etude D2301 (FREEDOMS) : principaux résultats

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

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

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

Tableau 2 Etude D2309 (FREEDOMS 2) : principaux résultats

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

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

Tableau 3 Etude D2302 (TRANSFORMS) : principaux résultats

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

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

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

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de doses quotidiennes de fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg (dose sélectionnée sur la base du poids corporel et des mesures d'exposition) ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 10 à < 18 ans atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente.

L'étude D2311 (PARADIGMS) était une étude en double aveugle, avec double placebo, contrôlée avec comparateur actif, d'une durée flexible pouvant aller jusqu'à 24 mois, conduite chez 215 patients âgés de 10 à < 18 ans (n = 107 sous fingolimod, 108 sous interféron bêta-1a 30 µg en injection intramusculaire une fois par semaine).

Les valeurs médianes des caractéristiques initiales étaient : 16 ans pour l'âge, 1,5 ans pour l'ancienneté médiane de la maladie et 1,5 pour le score EDSS. La majorité des patients étaient de stade Tanner 2 ou plus (94,4 %) et pesaient > 40 kg (95,3 %). Dans l'ensemble, 180 (84 %) patients ont terminé la période principale de l'étude sous traitement (n = 99 [92,5 %] sous fingolimod, 81 [75 %] sous interféron bêta-1a). Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Etude D2311 (PARADIGMS) : principaux résultats

	Fingolimod 0,25 mg ou 0,5 mg	Interféron bêta-1a 30 µg
Critères cliniques	N = 107	N = 107#
Taux annualisé de poussées (critère principal)	0,122**	0,675
Pourcentage de patients libres de poussée à 24 mois	85,7**	38,8
Critères IRM		
Taux annualisé de nouvelles lésions / lésions élargies en T2	n = 106	n = 102
Moyenne ajustée	4,393**	9,269
Nombre de lésions en T1 prenant le Gd par examen au mois 24	n = 106	n = 101
Moyenne ajustée	0,436**	1,282
Taux annualisé d'atrophie cérébrale entre l'inclusion et le mois 24	n = 96	n = 89
Moyenne des moindres carrés	-0,48*	-0,80
<p># Un patient randomisé ayant reçu l'interféron bêta-1a en injection intramusculaire était incapable d'avaler le médicament double placebo et a été retiré de l'étude. Le patient a été exclu de la population totale d'analyse et de la population de tolérance.</p> <p>* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ par rapport à l'interféron bêta-1a.</p> <p>Toutes les analyses des critères cliniques ont été effectuées sur la population totale d'analyse.</p>		

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

Linéarité

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

Populations particulières

Sexe, origine ethnique et insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans ou plus), les concentrations de phosphate de fingolimod augmentent de façon apparemment proportionnelle à la dose entre 0,25 mg et 0,5 mg.

La concentration de phosphate de fingolimod à l'état d'équilibre est environ 25 % plus faible chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans ou plus) après l'administration quotidienne de 0,25 mg ou 0,5 mg de fingolimod que la concentration atteinte chez les patients adultes traités par fingolimod 0,5 mg une fois par jour.

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

Le fingolimod a été excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation à des concentrations 2 à 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez des lapines gravides.

Etudes chez l'animal juvénile

Les résultats de deux études de toxicité conduites chez des rats juvéniles ont montré de légers effets sur la réponse neurocomportementale, un retard de maturation sexuelle et une diminution de la réponse immunitaire à des stimulations répétées par l'hémocyanine de patelle (keyhole limpet haemocyanin, KLH), qui n'ont pas été considérés comme indésirables. Dans l'ensemble, les effets du traitement par fingolimod chez les animaux juvéniles ont été comparables à ceux observés chez les rats adultes à des posologies similaires, à l'exception des variations de la densité minérale osseuse et de l'atteinte neurocomportementale (réduction de la réponse de sursaut au bruit) observées aux doses de 1,5 mg/kg et plus chez les animaux juvéniles et de l'absence d'hypertrophie du muscle lisse dans les poumons des animaux juvéniles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gilenya 0,25 mg. gélule

Contenu de la gélule

Mannitol
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylbetadex
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

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

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Solution ammoniacale concentrée (E527)

Gilenya 0,5 mg. gélule

Contenu de la gélule

Mannitol
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

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

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Ethanol anhydre
Alcool isopropylique
Alcool butylique
Propylène glycol (E1520)
Eau purifiée
Solution ammoniacale concentrée (E527)
Hydroxyde de potassium
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Diméticone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Gilenya 0,25 mg. gélule

2 ans

Gilenya 0,5 mg. gélule

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Gilenya 0,25 mg, gélule

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium contenant 7 ou 28 gélules.
Plaquettes unidoses perforées en PVC/PDVC/aluminium contenant 7 x 1 gélule.

Gilenya 0,5 mg, gélule

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium contenant 7, 28 ou 98 gélules.
Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium contenant 7 ou 28 gélules présentées dans des pochettes ou conditionnement multiple contenant 84 (3 boîtes de 28) gélules présentées dans des pochettes.
Plaquettes unidoses perforées en PVC/PDVC/aluminium contenant 7 x 1 gélule.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

Gilenya 0,25 mg, gélule

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg, gélule

EU/1/11/677/001-006
EU/1/11/677/010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 17 mars 2011
Date du dernier renouvellement: 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02.02.2026

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