

Rueil-Malmaison, le 20 décembre 2012

**Information importante de pharmacovigilance pour les professionnels de santé : mise à jour des recommandations sur les circonstances nécessitant des mesures de surveillance identiques à celles pratiquées lors de la première administration de Gilenya® (fingolimod).**

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

### Résumé

En avril 2012, les Laboratoires Novartis vous ont informé(e) du renforcement des mesures de surveillance à mettre en place lors de l'administration de la première dose de Gilenya® en raison d'une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et de retards de conduction auriculo-ventriculaire lors de l'instauration d'un traitement par Gilenya®. Ces recommandations avaient été ajoutées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'objectif de ce courrier est de vous informer de la nécessité de répéter la surveillance cardiovasculaire pratiquée lors de l'administration de la première dose :

- en cas de réintroduction après une interruption de traitement et,
- après la première dose chez les patients ayant dû être traités pharmacologiquement pour corriger les symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration du traitement.

### Nouvelles recommandations :

- **Après une interruption de traitement**

Une surveillance identique à celle pratiquée lors de l'administration de la première dose doit être réitérée 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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> 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.

- **Chez les patients ayant dû être traités pharmacologiquement pour corriger les symptômes de bradyarythmie lors de l'instauration du traitement**

Selon le RCP actuel, les patients ayant nécessité un traitement pharmacologique au cours de la période de surveillance suivant la première prise doivent être surveillés en milieu hospitalier jusqu'au lendemain.

Chez ces patients, la surveillance réalisée lors de la première dose doit être réitérée après l'administration de la deuxième dose de Gilenya®.

Ces recommandations ont été intégrées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et la Notice Patient et sont applicables immédiatement chez les patients traités par Gilenya®.

### **Eléments complémentaires concernant cette information de sécurité**

Il est connu que les effets de Gilenya® sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent réapparaître lors de la reprise du traitement par Gilenya® après une interruption de traitement. Des analyses supplémentaires de données de pharmacologie clinique et de titration ont montré que le risque d'apparition de ces effets est fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement par Gilenya® après son instauration.

Un extrait du Résumé des Caractéristiques du Produit portant sur les rubriques mises à jour avec ces nouvelles recommandations et concernant la surveillance et la conduite à tenir en cas de diminution transitoire de la fréquence cardiaque et de retards de conduction auriculo-ventriculaire lors de l'instauration d'un traitement par Gilenya® est joint en annexe à ce document.

Le contenu de cette lettre a été rédigé en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

### **Déclaration des effets indésirables**

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/> ou dans le dictionnaire VIDAL).

### **Information**

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation de Gilenya®, vous pouvez contacter notre service d'Information et Communication Médicales (tel : 01 55 47 66 00 – email : [icm.phfr@novartis.com](mailto:icm.phfr@novartis.com)).

### **Annexe**

Extrait de la mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (avec marques de révision).



Dr. Danièle Girault  
Directeur Exécutif Affaires Cliniques



Sylvie Gauthier-Dassenoy  
Pharmacien Responsable  
Directeur Exécutif Affaires Pharmaceutiques

# Annexe

## Rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la Notice mises à jour

(Le texte mis à jour suite aux nouvelles recommandations apparaît **en gras souligné**)

### Résumé des Caractéristiques du Produit

#### 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

**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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> 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).**

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Bradyarythmie

L'instauration du traitement par Gilenya 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 particulièrement marquée dans les 6 premières heures. L'effet chronotrope négatif de Gilenya persiste au-delà des 6 heures et s'atténue progressivement au cours des jours de traitement suivants. Avec la poursuite du traitement, la fréquence cardiaque revient à sa valeur initiale en un 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.

En cas de survenue de symptômes de bradyarythmie 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 réitérées 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 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  $\geq 500$  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).

En raison du risque de troubles du rythme graves, Gilenya est déconseillé chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du second degré de type Mobitz II ou de degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire, des antécédents de bradycardie symptomatique ou de syncopes à répétition, ainsi que chez les patients ayant un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc  $> 470$  ms chez la femme ou  $> 450$  ms chez l'homme). Une bradycardie importante pouvant être mal tolérée chez les patients ayant une cardiopathie ischémique connue (y compris une angine de poitrine), une maladie cérébro-vasculaire, des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension artérielle non contrôlée ou une apnée du sommeil sévère, Gilenya est déconseillé chez ces patients. 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, 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 et une surveillance prolongée, au moins jusqu'au lendemain, est recommandée (voir également rubrique 4.5).

Gilenya 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. L'instauration du traitement par Gilenya entraînant une diminution de la fréquence cardiaque, Gilenya ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec ces médicaments.

L'expérience est limitée chez les patients recevant Gilenya en association avec des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques bradycardisants (comme le vérapamil, le diltiazem, ou l'ivabradine), ou d'autres médicaments susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (par exemple la digoxine, les anticholinestérasiques ou la pilocarpine). L'initiation d'un traitement par Gilenya étant également associée à un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir également rubrique 4.8, Bradyarythmie), l'utilisation concomitante de ces médicaments au moment de l'initiation de Gilenya 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).

**Les effets sur la fréquence cardiaque et sur la conduction auriculo-ventriculaire peuvent survenir à nouveau lors de la réintroduction de Gilenya en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement depuis l'instauration du traitement par Gilenya. Des mesures de surveillance identiques à celles de l'administration de la 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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> 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.**

## Notice

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Gilenya

#### Avertissements et précautions

**Fréquence cardiaque lente (bradycardie) et battements de cœur irréguliers :** en début de traitement, Gilenya entraîne un ralentissement de la fréquence cardiaque. De ce fait, vous pourriez ressentir des étourdissements ou une fatigue ou être conscient(e) de vos battements de cœur, ou votre pression artérielle pourrait chuter. Si ces effets sont marqués, prévenez votre médecin, car vous aurez besoin d'un traitement immédiat. Gilenya peut également provoquer un rythme cardiaque irrégulier, en particulier après l'administration de la première dose. En général, le rythme cardiaque irrégulier redevient normal en moins de 24 heures. La fréquence cardiaque faible redevient généralement normale en un mois. Votre médecin vous demandera de rester à l'hôpital ou dans une clinique pendant au moins 6 heures avec des mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures après avoir pris la première dose de Gilenya afin que des mesures appropriées puissent être prises en cas de survenue d'effets indésirables pouvant apparaître à l'instauration du traitement. Vous devez avoir un électrocardiogramme avant la première dose de Gilenya et après la période de surveillance de 6 heures. Votre médecin pourra surveiller votre électrocardiogramme de façon continue pendant cette période. Si après cette période de 6 heures, votre rythme cardiaque est très lent ou continue à diminuer, ou si votre électrocardiogramme montre des anomalies, vous pourriez avoir besoin d'être surveillé pendant une période plus longue (au moins 2 heures de plus et possiblement jusqu'au lendemain), jusqu'à ce que ces effets aient disparu. **Des précautions identiques peuvent s'appliquer si vous reprenez Gilenya après une interruption de traitement, ceci en fonction de la durée de l'interruption et de la durée de traitement par Gilenya avant l'interruption.**

Si vous avez ou si vous êtes à risque d'avoir un rythme cardiaque irrégulier ou anormal, si votre électrocardiogramme est anormal, ou si vous avez une maladie cardiaque ou une insuffisance cardiaque, Gilenya peut ne pas être un traitement adapté.

Si vous présentez des antécédents de perte de connaissance subite ou de ralentissement du rythme cardiaque, Gilenya peut ne pas être un traitement adapté. Vous devrez consulter un cardiologue (spécialiste du cœur) afin d'avoir un avis sur les mesures à mettre en place pour débiter un traitement par Gilenya, y compris une surveillance jusqu'au lendemain.

Dans le cas où vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner un ralentissement du rythme cardiaque, Gilenya peut ne pas être un traitement adapté. Vous devrez consulter un cardiologue qui évaluera si vous pouvez prendre d'autres médicaments qui ne diminuent pas votre rythme cardiaque et ainsi permettre l'initiation d'un traitement par Gilenya. Si un changement de traitement est impossible, le cardiologue proposera des mesures à mettre en place au moment de la première prise de Gilenya, ce qui pourra inclure une surveillance jusqu'au lendemain.

### 3. Comment prendre Gilenya

Si vous oubliez de prendre Gilenya

Si vous prenez Gilenya depuis moins d'1 mois et que vous avez oublié de prendre une dose pendant toute une journée, appelez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Votre médecin pourrait décider de vous garder sous surveillance au moment de la prise de la dose suivante.

Si vous prenez Gilenya depuis au moins 1 mois et que vous avez oublié de prendre votre traitement pendant plus de 2 semaines, appelez votre médecin avant de prendre la dose suivante. Votre médecin pourrait décider de vous garder sous surveillance au moment de la prise de la dose suivante. Cependant, si vous avez oublié de prendre votre traitement pendant moins de 2 semaines, vous pouvez prendre la dose suivante comme prévu.

Ne prenez jamais de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.