

Le fingolimod est un modulateur du récepteur de la sphingosine 1-phosphate (S1P) indiqué pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SP). Il a été démontré que le fingolimod réduit la fréquence des exacerbations cliniques et retarde la progression de l'invalidité physique causée par la SP.

Mylan fournit les renseignements suivants sur les risques potentiels à prendre en considération lors de la prescription de Mylan-Fingolimod.

### **Bradyarythmie (y compris anomalies de conduction et bradycardie compliquée par l'hypotension) survenant après la première dose**

L'instauration du traitement par le fingolimod entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque pouvant également être associée aux délais de conduction AV.

Les symptômes d'une diminution de la fréquence cardiaque se produisent habituellement dans les 6 heures suivant la première dose. La fréquence cardiaque se rétablit graduellement de 8 à 10 heures après l'administration de la dose, bien qu'elle n'atteigne pas les valeurs initiales. La fréquence cardiaque revient aux valeurs de départ progressivement sur une période d'environ un mois pendant le traitement de l'affection chronique. La bradycardie peut être asymptomatique ou certains patients peuvent présenter des symptômes légers à modérés, y compris une hypotension, des étourdissements, de la fatigue, des palpitations, une dyspnée, une arythmie ainsi qu'une douleur ou un malaise à la poitrine, qui se résolvent dans les 24 premières heures du traitement.

Les patients traités par le fingolimod peuvent également subir des délais de conduction AV transitoires. Les anomalies de conduction sont habituellement transitoires et asymptomatiques et disparaissent dans les 24 premières heures du traitement. Le patient peut parfois nécessiter l'administration d'atropine ou d'isoprotérénol pour traiter les anomalies résultantes.

Les patients atteints d'affections préexistantes (p. ex., cardiopathie ischémique, antécédents d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, antécédents d'arrêt cardiaque, maladie cérébrovasculaire, hypertension non maîtrisée, antécédents de bradycardie symptomatique, antécédents de syncope récurrente, apnée du sommeil grave non traitée, bloc AV, bloc cardiaque sinoauriculaire) peuvent mal tolérer la bradycardie induite par le fingolimod ou connaître des perturbations graves du rythme après la première dose de fingolimod. Avant de commencer le traitement par le fingolimod, ces patients devraient subir une évaluation cardiaque par un médecin dûment formé pour mener une telle évaluation et, s'ils sont traités par le fingolimod, ils doivent être surveillés pendant la nuit avec un ECG continu dans un établissement médical après la première dose.

Si le patient présente des symptômes de diminution de la fréquence cardiaque (comme des étourdissements, de la fatigue, une sensation de cœur qui bat lentement ou de la douleur à la poitrine), le professionnel de la santé qui surveille le patient peut aider à soulager ces symptômes.

#### Recommandations pour la surveillance suivant l'administration de la première dose :

- On doit réaliser un électrocardiogramme (ECG) et mesurer la tension artérielle chez tous les patients avant et 6 heures après l'administration de la première dose de fingolimod.

- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance (mesures du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.
- En présence de symptômes de bradyarythmie ou de bloc auriculo-ventriculaire, il faut prendre le patient en charge de manière appropriée et le surveiller de façon continue (p. ex., surveillance continue de l'ECG) jusqu'à la disparition des symptômes.
- Si l'ECG obtenu 6 heures après la première dose montre un intervalle Qtc  $\geq$  500 ms, les patients doivent être surveillés jusqu'au lendemain.
- Si une intervention médicamenteuse s'impose pendant la période d'observation consécutive à l'administration de la première dose, on devra poursuivre la surveillance continue (p. ex., surveillance continue de l'ECG) jusqu'au lendemain dans un établissement médical et appliquer les mêmes modalités de surveillance que celles liées à la première dose au moment d'administrer la deuxième dose de fingolimod.
- La surveillance suivant l'administration de la première dose est également recommandée si le traitement par le fingolimod est interrompu  $\geq$  1 jour au cours des 2 premières semaines ou  $>$  7 jours durant les semaines 3 et 4, ou  $>$  14 jours après le premier mois de traitement parce que les effets sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent survenir lors de la reprise du traitement.
- Il faut poursuivre la surveillance jusqu'au retour à la normale :
  - si la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la dose est  $<$  45 bpm chez les adultes,  $<$  55 bpm chez les enfants de 12 ans et plus ou  $<$  60 bpm chez les enfants de 10 à moins de 12 ans, ou est à sa valeur la plus basse;
  - si l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré ou d'un degré supérieur.

#### Contre-indications :

- Patients ayant présenté, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles cardiaques suivants : infarctus du myocarde, angine instable, AVC/accident ischémique transitoire, insuffisance cardiaque décompensée (commandant l'hospitalisation) ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association.
- Patients en proie à des arythmies graves exigeant un traitement par des antiarythmiques de classe Ia ou III.
- Patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou du troisième degré supérieur ou une maladie du sinus, et qui n'ont pas de stimulateur cardiaque.
- Patients dont l'intervalle QTc initial est  $\geq$  500 ms.

#### **Élévation des transaminases hépatiques**

Des taux d'élévation d'enzymes hépatiques, principalement du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), peuvent survenir chez les patients recevant du fingolimod. Il faut prendre en compte les taux de transaminases et de bilirubine récents (c.-à-d. au cours des 6 derniers mois) avant d'entreprendre le traitement par le fingolimod. Des élévations dépassant de trois et cinq fois la limite supérieure de la normale sont survenues avec le fingolimod. La majorité se sont produites après six à neuf mois et sont revenues à la normale dans les deux mois suivant l'interruption du fingolimod. De nouvelles élévations des transaminases hépatiques peuvent survenir avec la

reprise du traitement. Les patients atteints de maladies hépatiques préexistantes peuvent être plus à risque de développer une augmentation des taux d'enzymes hépatiques avec la prise du fingolimod.

L'exposition au fingolimod est deux fois plus importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Le risque d'effets indésirables est donc plus élevé chez eux. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

#### Recommandations pour le traitement :

- Obtenir les taux de transaminases et de bilirubine avant d'entreprendre le traitement si aucun résultat récent (c.-à-d. au cours des 6 derniers mois) n'est disponible, tous les 3 mois durant la première année de traitement et de façon périodique par la suite en l'absence de symptômes ou lorsque des symptômes évocateurs de lésions hépatiques apparaissent.
- Si les taux de transaminases sériques dépassent de 5 fois la LSN, la surveillance des enzymes hépatiques doit être effectuée plus fréquemment et doit comprendre le dosage des taux sériques de bilirubine et de phosphatases alcalines (ALP).
- Surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine chez les patients qui présentent des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique, comme des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou encore un ictère ou une urine foncée.
- Le traitement par le fingolimod doit être interrompu si une lésion hépatique importante est confirmée.

#### Contre-indication :

Patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh)

### **Œdème maculaire**

L'œdème maculaire est un problème de vision qui peut causer certains des symptômes visuels qui sont associés à des poussées de SP (névrite optique), ou pas de symptômes. Le fingolimod augmente le risque d'œdème maculaire. Si cela se produit, l'œdème maculaire se manifeste habituellement dans les 3 à 4 mois suivant le début du traitement par le fingolimod. Certains patients peuvent présenter une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres peuvent n'avoir aucun symptôme et reçoivent leur diagnostic à la suite d'un examen ophtalmologique de routine. L'œdème maculaire s'est généralement atténué ou résorbé avec ou sans traitement après l'arrêt de la prise du médicament, mais certains patients peuvent présenter une perte résiduelle de l'acuité visuelle après la guérison.

#### Recommandations pour le traitement :

- Une évaluation ophtalmique doit être effectuée 3 à 4 mois après le début du traitement chez tous les patients ainsi qu'à n'importe quel moment en présence de troubles visuels.
- Les patients atteints de diabète ou qui ont des antécédents d'uvéïte courent un risque accru d'œdème maculaire et doivent subir une évaluation ophtalmique avant de commencer le traitement par le fingolimod ainsi que des évaluations de suivi régulières durant le traitement.

- Il faut interrompre le traitement par le fingolimod si un patient présente un œdème maculaire. La décision de réinstaurer ou non le traitement après la guérison de l'œdème maculaire doit être prise à la lumière des bienfaits et des risques possibles chez chaque patient.
- Encouragez les patients qui reçoivent le fingolimod à communiquer avec leur prestataire de soins de santé s'ils présentent des signes de vision floue, des ombres ou un angle mort au centre de la vision, une sensibilité à la lumière ou une vision inhabituelle.

### **Infections opportunistes, y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), infections par le virus zona-varicelle (VZV), infections par le virus de l'herpès et infections fongiques**

Le fingolimod entraîne une réduction proportionnelle à la dose du nombre de lymphocytes périphériques à 20-30 % des valeurs initiales. Cela est dû à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Comme l'élimination de fingolimod après l'arrêt du traitement peut prendre jusqu'à 2 mois, le nombre de lymphocytes périphériques revient graduellement aux valeurs initiales. Le fingolimod augmente ainsi le risque d'infections, y compris les infections opportunistes pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Une surveillance continue est recommandée pour les infections durant cette période.

Au cours du traitement par le fingolimod, des infections graves ont été signalées avec des agents pathogènes opportunistes, y compris des virus (p. ex., le virus John Cunningham [VJC] causant la LEMP, les virus herpès simplex de type 1 et 2, le virus zona-varicelle [VZV]), les champignons (p. ex., les cryptocoques), les bactéries (p. ex., les mycobactéries atypiques) et le sarcome de Kaposi. Il faut envisager d'interrompre l'administration du fingolimod si un patient présente une infection grave.

Les prestataires de soins de santé doivent être à l'affût des symptômes cliniques ou des résultats d'IRM pouvant évoquer la LEMP et cesser l'administration de fingolimod jusqu'à ce qu'on ait exclu cette éventualité. Des cas de LEMP ont été signalés après 2 à 3 ans de traitement par le fingolimod.

Les patients doivent communiquer avec leur prestataire de soins de santé s'ils ont de la fièvre, de la fatigue, des courbatures, des frissons, des nausées, des vomissements ou des maux de tête accompagnés de fièvre, de raideur du cou, de sensibilité à la lumière, de nausées ou de confusion. Ces symptômes peuvent être des symptômes de méningite, une infection de la muqueuse autour du cerveau et de la colonne vertébrale. Effectuer une évaluation diagnostique rapide chez les patients présentant des symptômes et des signes compatibles avec la méningite et entreprendre un traitement approprié si la maladie est diagnostiquée. La méningite cryptococcique (parfois mortelle) a été signalée après 2 à 3 ans de traitement par le fingolimod.

#### Recommandation avant d'amorcer le traitement par le fingolimod :

- Obtenir une formule sanguine complète récente (FSC) (c.-à-d. au cours des 6 derniers mois ou depuis l'arrêt du traitement antérieur) avant d'amorcer le traitement. Il ne faut pas entreprendre le traitement par le fingolimod si la numération des lymphocytes se situe constamment sous la limite de la normale.
- Ne pas amorcer le traitement en présence de signes et de symptômes d'infection bactérienne, fongique ou virale évolutive grave. Aviser les patients de signaler sans

tarder tout signe ou symptôme évocateur d'une infection, au cours du traitement et des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci, dans le but de faciliter un diagnostic précoce et d'amorcer rapidement les traitements appropriés.

- Les patients sans antécédents de varicelle ou n'ayant pas été vaccinés contre le virus zona-varicelle (VZV) doivent subir un dépistage des anticorps anti-VZV. Il faut envisager de vacciner contre le VZV les patients exempts d'anticorps avant d'entreprendre le traitement par le fingolimod, et reporter ensuite celui-ci pour un mois de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet.
- L'administration de vaccins vivants atténués durant le traitement par le fingolimod ou au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci n'est pas recommandée, étant donné le risque d'infection par le vaccin.

#### Contre-indications :

- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, y compris chez les patients immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex., agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou d'une maladie (p. ex., syndrome d'immunodéficience).
- Patients atteints d'une infection évolutive grave, y compris une infection bactérienne, fongique ou virale évolutive chronique (p. ex., hépatite, tuberculose).

#### **Toxicité pour la reproduction**

Le fingolimod peut être nocif pour le fœtus s'il est pris à la conception ou pendant la grossesse.

#### Recommandation pour le traitement :

Mylan-Fingolimod est contre-indiqué chez :

- Les femmes enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace.

L'effet immunosuppresseur de Mylan-Fingolimod rend les patients vulnérables aux infections. Mylan-Fingolimod est tératogène. Il est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace et chez les femmes enceintes.

- Un test de grossesse négatif confirmé doit être obtenu avant l'instauration du traitement, et ce test doit être répété à intervalles convenables.
- Avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite, les femmes et les adolescentes aptes à procréer, leurs parents (ou leurs représentants légaux) et les aidants doivent être informés, à l'aide de la fiche de rappel au sujet de la grossesse, des risques graves auxquels un fœtus serait exposé durant le traitement par Mylan-Fingolimod.
- Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et au cours des 2 mois suivant l'arrêt de celui-ci.
- Les femmes doivent éviter de tomber enceintes durant le traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Mylan-Fingolimod, ce dernier doit être interrompu. La reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement par Mylan-Fingolimod en raison ou en prévision d'une grossesse doit être envisagée. Les femmes doivent recevoir des conseils médicaux quant aux risques d'effets

néfastes du traitement par Mylan-Fingolimod sur le développement foetal, et des échographies doivent être réalisées.

- Le traitement par Mylan-Fingolimod doit être interrompu 2 mois avant une grossesse planifiée.
- Les médecins sont invités à inscrire les patientes enceintes au registre des grossesses de Mylan-Fingolimod; les femmes enceintes peuvent également s'inscrire elles-mêmes à ce registre.
- Les médecins devraient remettre aux patientes, aux parents ou aux aidants le guide à l'intention des patients, des parents et des aidants ainsi que la fiche de rappel au sujet de la grossesse.

Les données disponibles ne semblent pas indiquer d'association entre le fingolimod et la toxicité pour la reproduction masculine.

## Cancer de la peau

### **(Carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi, mélanome malin, carcinome à cellules de Merkel, carcinome épidermoïde)**

On recommande la surveillance étroite de la survenue de carcinomes basocellulaires et d'autres néoplasmes cutanés, ainsi qu'un examen de la peau tous les 6 à 12 mois et l'orientation vers un dermatologue si l'on détecte des lésions suspectes.

- Conseiller aux patients de se protéger du soleil en portant des vêtements protecteurs.
- S'assurer que les patients ne reçoivent pas en concomitance une photothérapie par rayonnement UVB ou une puvathérapie (photochimiothérapie).

Le fingolimod a un effet immunosuppresseur et peut augmenter le risque de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment celles de la peau et des infections opportunistes graves. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance durant le traitement, en particulier ceux qui présentent des affections concomitantes ou des facteurs connus, comme un traitement immunosuppresseur antérieur. Si le médecin soupçonne un tel risque, il doit envisager l'arrêt du traitement par le fingolimod au cas par cas.

## Convulsions

Des cas de convulsions, y compris des cas d'état de mal épileptique, ont été rapportés avec l'emploi de fingolimod au cours d'essais cliniques ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance. Au cours des essais cliniques, le taux de convulsions était de 0,9 % chez les patients traités par le fingolimod et de 0,3 % chez les patients ayant reçu le placebo. On ignore si ces événements étaient liés aux effets de la sclérose en plaques seule, au fingolimod, ou à l'association des deux.

Recommandation concernant le traitement :

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de MYLAN-FINGOLIMOD aux patients qui présentent des troubles convulsifs. Dans le cadre des études pivots qui ont été menées, des cas de convulsions ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le

fingolimod que chez leurs témoins respectifs. On ignore si ces manifestations étaient liées aux effets de la sclérose en plaques seule, au fingolimod, ou à l'association des deux.

### ***Registre des grossesses***

Comme aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte, Mylan a établi un registre des grossesses pour recueillir des renseignements sur les effets du fingolimod durant la grossesse. On encourage les médecins à inscrire les patientes qui deviennent enceintes alors qu'elles prennent le fingolimod ou dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement.

Innomar Strategies Inc. gère le registre des grossesses sur Mylan-Fingolimod au nom de Mylan. Les prestataires de soins de santé ayant une patiente admissible peuvent communiquer avec Innomar Strategies Inc. en composant le 1 888 246-5830, en envoyant une télécopie au 1 833 677-0484 ou en envoyant un courriel à [mylanfpr@innomar-strategies.com](mailto:mylanfpr@innomar-strategies.com).

### **Emploi de fingolimod chez les femmes qui allaitent**

Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités durant la lactation. On ne dispose d'aucune donnée quant aux effets de fingolimod dans le lait maternel, les effets qu'il pourrait avoir chez le nourrisson allaité, ni sur la production de lait.

Les avantages de l'allaitement maternel pour le développement et la santé doivent être pris en compte avec le besoin clinique de la mère de prendre le fingolimod de même que tout effet indésirable potentiel sur le nourrisson allaité dû au fingolimod ou à la maladie maternelle sous-jacente.

### **Conseils aux patients**

Les prescripteurs doivent informer les patients des bienfaits et des risques de fingolimod avant qu'ils décident de prescrire. On doit demander aux patients de lire les Renseignements à l'intention du patient et leur remettre le matériel éducatif destiné aux patients. Les patients devraient avoir l'occasion de discuter du contenu des Renseignements à l'intention du patient avec leur médecin ou un professionnel de la santé et d'obtenir des réponses à toutes leurs questions.

### **Signalement des événements indésirables**

Les prestataires de soins de santé doivent signaler tous les événements indésirables soupçonnés associés à l'emploi de fingolimod de Mylan. Veuillez composer le 1 844 596-9526.

## Résumé des recommandations :

Bon moment	Vérifiez l'exécution	Recommandation
À prendre en compte avant d'amorcer le traitement		Vérifier la disponibilité des ressources appropriées pour prendre en charge la bradycardie symptomatique avant l'administration de la première dose de fingolimod.
		Réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant la première dose de fingolimod et à la fin de la période d'observation.
		Obtenir une FSC récente (c.-à-d. dans les 6 mois).
		Obtenir les taux des transaminases hépatiques et de la bilirubine récents (c.-à-d. dans les 6 mois).
		Obtenir les résultats de l'examen ophtalmologique initial.
		Conseiller les femmes en âge de procréer sur le risque d'effets nocifs pour le fœtus et sur la nécessité de la contraception.
		Envisager la sérologie chez les patients sans antécédents de varicelle ou sans vaccination contre le virus zona-varicelle (VZV). Si le patient est exempt d'anticorps, il faut envisager le vaccin contre le VZV.
		Ne pas amorcer le traitement par le fingolimod chez les patients qui reçoivent la vaccination contre le VZV avant un délai d'un mois.
		On recommande la surveillance étroite de la survenue de carcinomes basocellulaires et d'autres néoplasmes cutanés, ainsi qu'un examen de la peau avant d'entreprendre le traitement et l'orientation vers un dermatologue si l'on détecte des lésions suspectes. Conseiller aux patients de se protéger du soleil en portant des vêtements protecteurs.
		Le traitement par le fingolimod est <b>contre-indiqué</b> chez les patients : <ol style="list-style-type: none"> <li>ayant subi récemment (au cours des 6 derniers mois) un infarctus du myocarde, une angine instable, un AVC, un accident ischémique transitoire, une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV;</li> <li>ayant déjà eu ou présentant un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (bloc Mobitz de type II) ou une maladie du sinus, à moins que le patient n'ait un stimulateur cardiaque fonctionnel;</li> <li>ayant un intervalle Qtc initial <math>\geq 500</math> ms;</li> <li>recevant un traitement par des médicaments anti-arythmiques de classe Ia ou III.</li> </ol>
Instauration du traitement (première dose)		Mesurer la tension artérielle et le pouls toutes les heures
		Observer tous les patients pour détecter les signes et symptômes de bradycardie pendant une période d'au moins 6 heures après la première dose de fingolimod
		Réaliser un ECG avant l'instauration du traitement et 6 heures après l'administration de la dose
		Poursuivre l'observation au-delà de 6 heures (jusqu'à la résolution) si : <ul style="list-style-type: none"> <li>la fréquence cardiaque après la dose la plus faible est observée à la fin de la période d'observation;</li> <li>la fréquence cardiaque est <math>&lt; 45</math> bpm;</li> <li>une nouvelle apparition d'un bloc AV du 2<sup>e</sup> degré ou plus survient;</li> </ul>
		Assurer l'observation de nuit dans un établissement médical avec une surveillance continue des ECG chez : <ul style="list-style-type: none"> <li>les patients présentant un risque plus élevé de bradycardie symptomatique ou de bradyarythmie en raison d'affections médicales concomitantes;</li> <li>les patients recevant des traitements concomitants qui ralentissent la fréquence cardiaque ou la conduction AV doivent être évalués avec la possibilité de cesser de prendre ces médicaments avant l'instauration de fingolimod. Chez les patients qui ne peuvent pas passer à un autre médicament, cette observation est recommandée.</li> <li>les patients présentant un intervalle Qtc prolongé au départ ou durant la période d'observation ou prenant des médicaments présentant un risque connu de torsades de pointes ou présentant un risque additionnel de prolongation de l'intervalle QT.</li> </ul>



<b>Durant le traitement</b>		Surveiller régulièrement la tension artérielle.
		Encourager les patients à signaler les symptômes d'infection (et le SHP) dès que possible.
		On recommande la surveillance étroite de la survenue de carcinomes basocellulaires et d'autres néoplasmes cutanés, ainsi qu'un examen de la peau tous les 6 à 12 mois et l'orientation vers un dermatologue si l'on détecte des lésions suspectes. <input type="checkbox"/> Conseiller aux patients de se protéger du soleil en portant des vêtements protecteurs. <input type="checkbox"/> S'assurer que les patients ne reçoivent pas en concomitance une photothérapie par rayonnement UVB ou une puvathérapie (photochimiothérapie).
		Le fingolimod a un effet immunosuppresseur et peut augmenter le risque de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment celles de la peau et des infections opportunistes graves. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance durant le traitement, en particulier ceux qui présentent des affections concomitantes ou des facteurs connus, comme un traitement immunosuppresseur antérieur. Si le médecin soupçonne un tel risque, il doit envisager l'arrêt du traitement par le fingolimod au cas par cas.
		Conseiller aux patients d'éviter les vaccins vivants atténués.
		Effectuer un examen ophtalmologique 3 à 4 mois après le début de fingolimod et à tout moment si le patient signale des troubles visuels. Effectuer des évaluations ophtalmologiques de suivi régulières chez les patients atteints de diabète ou ayant des antécédents d'uvéïte.
		Conseiller les femmes aptes à procréer sur l'importance d'utiliser une méthode de contraception.
		Un test de grossesse négatif confirmé doit être obtenu avant l'instauration du traitement, et ce test doit être répété à intervalles convenables.
		Avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite, les femmes et les adolescentes aptes à procréer, leurs parents (ou leurs représentants légaux) et les aidants doivent être informés, à l'aide de la fiche de rappel au sujet de la grossesse, des risques graves auxquels un fœtus serait exposé durant le traitement par Mylan-Fingolimod.
		Les femmes doivent éviter de tomber enceintes durant le traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Mylan-Fingolimod, ce dernier doit être interrompu et la grossesse doit être signalée. Les femmes doivent recevoir des conseils médicaux quant aux risques d'effets néfastes du traitement par Mylan-Fingolimod sur le développement fœtal, et des échographies doivent être réalisées.
		Les médecins devraient remettre aux patientes, aux parents ou aux aidants le guide à l'intention des patients, des parents et des aidants ainsi que la fiche de rappel au sujet de la grossesse.
		La reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement par Mylan-Fingolimod en raison ou en prévision d'une grossesse doit être envisagée.
		Surveiller les taux d'enzymes hépatiques, en particulier chez les patients qui présentent des symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique tous les 3 mois durant la première année de traitement et périodiquement par la suite.
		Surveiller régulièrement la numération de la FSC
		Interrompre le traitement en cas de grossesse et signaler l'événement
		Des cas de convulsions, y compris l'état de mal épileptique, ont été signalés
		Surveiller les patients pour déceler tout symptôme cardiaque
	Encourager les patients à signaler les symptômes d'infection (et de SHP) pendant un maximum de 2 mois	

<b>Après l'interruption du traitement</b>		Si le traitement par le fingolimod est interrompu pendant plus de 14 jours après le premier mois de traitement, les effets sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent réapparaître lors de la réintroduction du traitement par le fingolimod et les mêmes précautions (surveillance suivant l'administration de la première dose) que pour la posologie initiale s'appliquent. Au cours des 2 premières semaines du traitement, il faut prendre les mêmes précautions que lors de l'administration de la première dose après une interruption d'un jour ou plus. Au cours des semaines 3 et 4 du traitement, il est recommandé de faire de même après une interruption du traitement de plus de 7 jours.
		Conseiller les femmes aptes à procréer sur le besoin d'une contraception continue pendant 2 mois.