Monographie de produit

Avec renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]ACH-Fingolimod

Capsules de fingolimod

Pour voie orale

0,5 mg (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)

Modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation:
2025-11-11

Numéro de contrôle de la présentation : 298911

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.1 considérations posologiques	11/2025
7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire	11/2025
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	11/2025

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie..... 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.4 Administration 9

4.5 Dose oubliée 10

5 Surdose 11

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 11

7 Mises en garde et précautions 12

Généralités 12

Appareil respiratoire 15

Fonction hématologique 16

Fonctions hépatique,biliaire et pancréatique 16

Néoplasmes 17

Ophtalmologie 18

Santé reproductive 19

Surveillance et examens de laboratoire 19

Système endocrinien et métabolisme 20
Système Immunitaire 20
Système nerveux 25
Troubles psychiatriques 26
7.1 Populations particulières 26
7.1.1 Grossesse 26
7.1.2 Allaitement 27
7.1.3 Enfants 28
7.1.4 Personnes âgées 28
8 Effets indésirables 28
8.1 Aperçu des effets indésirables 28
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 29
8.4 Résultats anormaux aux examens : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 35
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 36
9 Interactions médicamenteuses 37
9.1 Interactions médicamenteuses graves 37
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 37
9.4 Interactions médicament-médicament 40
9.5 Interactions médicament-aliment 42
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 42
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 42
10 Pharmacologie clinique 42
10.1 Mode d'action 42
10.2 Pharmacodynamie 43
10.3 Pharmacocinétique 46
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 48
12 Instructions particulières de manipulation 48
Partie 2 : Renseignements pharmaceutiques 49
13 Renseignemnets pharmaceutiques 49
14 Études cliniques 49

14.1 Études cliniques par indication 49
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 54
15 Microbiologie 55
16 Toxicologie non clinique 55
17 Monographies de référence 59
Renseignements destinés aux patient·e·s 60

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

ACH-Fingolimod (fingolimod) est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement des patients atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques (SEP) afin de réduire la fréquence des poussées cliniques et de ralentir la progression de l'incapacité physique. L'emploi d'ACH-Fingolimod est généralement recommandé chez les patients qui n'ont pas bien répondu à un ou à plusieurs traitements contre la sclérose en plaques ou qui y sont intolérants.

ACH-Fingolimod doit seulement être prescrit par un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques, qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité d'ACH-Fingolimod et qui est en mesure de discuter des bienfaits et des risques du traitement avec le patient.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ACH-Fingolimod dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patient n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études cliniques sur fingolimod, il est impossible de dire si son innocuité et son efficacité sont différentes chez les personnes âgées par rapport aux patients plus jeunes. Compte tenu de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population, l'administration d'ACH-Fingolimod doit se faire avec prudence, et le patient peut nécessiter une surveillance accrue plus fréquente chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions).

2 Contre-indications

- Patients qui présentent une hypersensibilité au fingolimod ou à toute substance entrant dans la composition d'ACH-Fingolimod, y compris les ingrédients non médicinaux, ou du contenant. Une liste complète figure à la rubrique 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement de la monographie.
- 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). Il faut attendre que l'infection soit guérie avant d'entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod.

- Patients atteints de cancers évolutifs connus, à l'exception du carcinome basocellulaire.
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- 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 (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- Patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur ou une maladie du sinus, et qui n'ont pas de cardiostimulateur (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- Patients dont l'intervalle QTc initial est ≥ 500 ms (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).
- Femmes (et adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir 7.1.1 Femmes enceintes). La grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement, car ACH-Fingolimod peut être nocif pour le fœtus.

4 Posologie et administration

ACH-Fingolimod doit être utilisé sous la supervision d'un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques et qui connaît bien le profil d'efficacité et d'innocuité d'ACH-Fingolimod.

Tous les patients doivent subir un électrocardiogramme (ECG) avant et 6 heures après la prise de la première dose. Les patients traités par ACH-Fingolimod doivent faire l'objet d'une étroite 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.

4.1 Considérations posologiques

Avant d'amorcer un traitement par ACH-Fingolimod, il faut procéder aux évaluations suivantes pour orienter le choix des patients et du traitement.

Veuillez consulter les rubriques 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Appareil cardiovasculaire, Ophtalmologie, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Populations particulières, 9 Interactions médicamenteuses et 16 Toxicologie non clinique pour prendre connaissance des renseignements complets.

Effets sur le système immunitaire

ACH-Fingolimod entraîne une réduction du nombre de lymphocytes circulants, qui s'établit à 20-30 % des valeurs initiales, attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes et qui peut faire augmenter le risque d'infections.

- Vérifier la formule sanguine complète avant d'amorcer le traitement si aucun résultat récent (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois ou depuis l'arrêt du traitement antérieur) n'est disponible. Il faut s'abstenir d'amorcer un traitement par ACH-Fingolimod si le nombre de leucocytes reste sous les valeurs normales.
- Avant de commencer le traitement, procéder au dépistage des anticorps anti-VZV chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de varicelle ou de vaccination contre la varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé. Si les titres sont négatifs, on recommande que les patients reçoivent le vaccin anti-VZV. Il faut attendre au moins 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par ACH-Fingolimod de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet.
- Il faut envisager de vacciner les patients contre le VPH avant le début de leur traitement par ACH-Fingolimod (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Virus du papillome humain).
- Des résultats d'IRM récents doivent être disponibles avant la mise en route d'un traitement par ACH-Fingolimod afin de permettre l'évaluation d'observations évoquant une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Leucoencéphalopathie multifocale progressive).

Effets sur l'appareil cardiovasculaire

L'amorce du traitement par ACH-Fingolimod entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque et a également été associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, dont des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet spontanément résolutif (voir 7 Mises en garde et précautions, Bradyarythmie et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

- Il faut réaliser un électrocardiogramme (ECG) chez tous les patients afin de vérifier la présence d'anomalies de la conduction préexistantes.
- Il faut vérifier si les patients prennent déjà des médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque ou la conduction ventriculaire.
- Si un traitement par ACH-Fingolimod est envisagé chez un patient atteint d'une maladie cardiaque, un cardiologue doit d'abord évaluer son état, déterminer si ce traitement lui convient et recommander la meilleure stratégie pour surveiller les effets du traitement sur l'appareil cardiaque.

Se reporter aux rubriques 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, et 2 Contre-indications pour obtenir des renseignements plus détaillés au sujet des patients atteints de certaines maladies cardiovasculaires chez lesquels ACH-Fingolimod ne doit pas être employé ou qui pourraient exiger une surveillance additionnelle. Tous les patients doivent être sous surveillance cardiovasculaire pendant au moins 6 heures après avoir reçu leur première dose d'ACH-Fingolimod (voir 4.4 Administration).

Effets ophtalmologiques

ACH-Fingolimod peut causer un œdème maculaire s'accompagnant ou non de symptômes. Les patients qui ont des antécédents d'uvéite et les patients atteints de diabète sucré courent un

risque accru d'œdème maculaire. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par ACH-Fingolimod (voir 7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologie).

Effets sur le foie

L'emploi d'ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Il faut demander un dosage des taux de transaminases et de bilirubine avant d'amorcer un traitement par ACH-Fingolimod si on ne dispose pas de résultats récents (moins de 6 mois; voir 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

Cancer de la peau

Des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez des patients atteints de SEP traités par fingolimod. Avant d'entreprendre un traitement par ce médicament, il faut vérifier la présence de lésions cutanées suspectes, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque de cancer de la peau (voir 7 Mises en garde et précautions, Néoplasmes).

Grossesse

ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

- Un test de grossesse négatif est exigé avant l'instauration du traitement chez les femmes aptes à procréer.

Médication actuelle ou antérieure

Avant d'entreprendre un traitement par ACH-Fingolimod chez un patient suivant ou ayant déjà suivi un traitement antinéoplasique, immunosuppresseur ou immunomodulateur, y compris d'autres traitements de fond contre la sclérose en plaques et une corticothérapie, il faut tenir compte de la possibilité que des effets immunosuppresseurs additifs s'exercent (pour obtenir des renseignements plus détaillés, voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'ACH-Fingolimod est une capsule à 0,5 mg par voie orale 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.

Les patients qui prennent déjà un interféron bêta ou l'acétate de glatiramère peuvent passer directement à ACH-Fingolimod s'ils ne présentent aucun signe d'anomalie liée au traitement, telle que la cytopénie. Le passage du natalizumab ou du tériflunomide à ACH-Fingolimod commande la prudence. Pour connaître les recommandations portant sur la substitution d'ACH-Fingolimod à d'autres traitements de fond, voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Traitement antérieur ou concomitant par des antinéoplasiques, des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs.

Posologie pour les populations particulières

- *Insuffisance rénale :* ACH-Fingolimod doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- *Insuffisance hépatique :* L'emploi d'ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; voir 2 Contre-indications). Bien qu'aucun ajustement posologique d'ACH-Fingolimod ne soit requis chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée, il faut faire preuve de prudence et de surveillance lors de l'amorce et au cours du traitement chez ces patients (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers et 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Fonction hépatique).
- *Enfants (< 18 ans)* : ACH-Fingolimod n'est pas indiqué chez les enfants (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- *Personnes âgées :* ACH-Fingolimod doit être employé avec prudence chez les patients de 65 ans et plus en raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments (voir 2 Contre-indications, 7.1.4 Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- *Origine ethnique :* Aucun ajustement posologique d'ACH-Fingolimod n'est requis en fonction de l'origine ethnique (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- *Sexe :* Aucun ajustement posologique d'ACH-Fingolimod n'est requis en fonction du sexe (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).
- *Diabète :* ACH-Fingolimod doit être employé avec prudence chez les patients atteints de diabète sucré en raison de la possibilité d'un risque accru d'œdème maculaire (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Œdème maculaire). Les patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient un diabète sucré concomitant ont été exclus des essais cliniques sur fingolimod.

4.4 Administration

- ACH-Fingolimod se prend par voie orale, avec ou sans nourriture.
- Il faut informer les patients que ACH-Fingolimod reste dans le sang et continue d'exercer ses effets, notamment en y abaissant le nombre de leucocytes, pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 mois après la dernière dose.

Surveillance liée à la première dose de fingolimod

Comme la mise en route d'un traitement par ACH-Fingolimod a été reliée à une baisse réversible de la fréquence cardiaque et à des retards de conduction auriculo-ventriculaire (AV), il convient de surveiller les patients de près afin de détecter le moindre effet négatif sur l'appareil cardiaque pendant l'administration de la première dose. Ces mêmes précautions doivent être appliquées lorsque le traitement par le fingolimod est réinstauré après avoir été interrompu (voir 4.5 Dose oubliée).

- On doit réaliser un ECG et mesurer la tension artérielle chez tous les patients avant et 6 heures après l'administration de la première dose.
- 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., par une surveillance électrocardiographique continue) jusqu'à la disparition des symptômes.
- Si une intervention pharmacologique s'impose pendant la période d'observation suivant l'administration de la première dose, il faudra garder le patient sous surveillance constante (p. ex., par une surveillance électrocardiographique continue) jusqu'au lendemain dans un établissement médical et appliquer de nouveau les mêmes modalités de surveillance au moment de lui administrer la deuxième dose de fingolimod.

Il faut également poursuivre la surveillance jusqu'au retour à la normale si :

- la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la première dose est < 45 bpm, ou est à sa valeur la plus basse;
  ou
- 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.
- l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle un intervalle QTc ≥ 500 ms, auquel cas on doit poursuivre la surveillance jusqu'au lendemain.

Les patients doivent être informés que leurs facultés à conduire une automobile ou à utiliser des pièces d'équipement dangereuses pourraient être affaiblies le jour où ils recevront leur première dose.

Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire, pour prendre connaissance des méthodes de surveillance recommandées pendant le traitement par ACH-Fingolimod.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit poursuivre son traitement en prenant la dose suivante au moment prévu.

Comme les effets du fingolimod sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent se reproduire lors de la reprise du traitement, il faut prendre les mêmes précautions que le jour de l'administration de la toute première dose (c.-à-d., surveiller le patient durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose) advenant que le traitement par cet agent soit repris après avoir été interrompu :

- pendant au moins 1 journée au cours des 2 premières semaines de traitement;
- pendant plus de 7 jours pendant les 3e et 4e semaines de traitement;

- pendant plus de 2 semaines durant le premier mois de traitement.

5 Surdose

Des doses uniques de fingolimod atteignant 40 mg (80 fois la dose recommandée de 0,5 mg) ont été bien tolérées chez des volontaires sains adultes. L'administration de fingolimod à 5 mg et à 40 mg a été associée à une diminution – liée à la dose – légère à modérée du VEMS. À la dose de 40 mg, 5 des 6 sujets ont signalé une légère oppression ou un inconfort thoracique cliniquement compatible avec une réactivité des petites voies respiratoires.

Le fingolimod peut provoquer une bradycardie. La fréquence cardiaque commence généralement à ralentir dans l'heure qui suit l'administration de la première dose et atteint son creux maximal dans les 6 heures. On a rapporté un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, ainsi que des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

En cas de surdosage d'ACH-Fingolimod, on devra garder le patient en observation jusqu'au lendemain dans un établissement médical, assurer une surveillance électrocardiographique

continue et mesurer régulièrement son pouls et sa tension artérielle (voir 4.1 Considérations posologiques et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Ni la dialyse ni l'échange plasmatique ne permettent l'élimination du fingolimod de l'organisme.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou ave le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules dures et 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)	Amidon prégélatinisé; dioxyde de titane; gélatine; hydroxyde de potassium; oxyde de fer jaune; oxyde de fer noir; propylène glycol et stéarate de magnésium.

ACH-Fingolimod (fingolimod) est offert en capsules dures contenant 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod).

Chaque capsule de taille « 3 » a un corps blanc opaque / jaune vif opaque, portant l'inscription « FO 0.5 mg » imprimée sur le capuchon ainsi que deux bandes imprimées de manière radiale à l'encre jaune sur le corps contenant de la poudre de couleur blanche à blanc cassé. Disponible

en bouteilles de polyéthylène haute densité (PEHD) de 7, 90 et 1000 capsules et en plaquette alvéolée contenant 7 capsules (1 plaquette alvéolées contenant 7 capsules), 28 capsules (4 plaquettes alvéolées contenant 7 capsules) et 28 capsules (2 plaquettes alvéolées contenant 14 capsules).

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Vaccination contre la varicelle

De très rares cas d'infection par le virus varicelle-zona (VZV) ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients qui ont reçu fingolimod à la dose recommandée ou à des doses supérieures à celle-ci dans le cadre des essais cliniques. Ces patients avaient suivi une corticothérapie prolongée (durant plus de 5 jours) pour le traitement de poussées de sclérose en plaques pendant qu'ils prenaient ACH-Fingolimod. Avant d'instaurer un traitement par ACH-Fingolimod, il faut vérifier si le patient est immunisé contre la varicelle. Si le patient n'a pas d'antécédents de varicelle ayant été confirmés par un professionnel de la santé ni de preuve écrite attestant qu'il a reçu toutes les doses du vaccin anti-VZV, on recommande de le soumettre à un dépistage des anticorps anti-VZV avant d'amorcer le traitement par ACH-Fingolimod. Si les titres sont négatifs, on recommande alors de lui administrer toute la série vaccinale contre la varicelle (s'il n'existe aucune contre-indication) avant d'entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod, et d'attendre au moins 1 mois avant d'amorcer le traitement par ACH-Fingolimod de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet (voir 7 Mises en garde et précautions, Système Immunitaire, Infections herpétiques).

Appareil cardiovasculaire

L'amorce du traitement par fingolimod étant associée à une diminution de la fréquence cardiaque, à un allongement de l'intervalle PR et à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose de ACH-Fingolimod (voir 4.4 Administration, 4.5 Dose oubliée et 7 Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire, Bradyarythmie, Allongement de l'intervalle PR et bloc auriculo-ventriculaire). Le traitement par fingolimod est en outre associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir 7 Mises en garde et précautions, Allongement de l'intervalle QTc).

Bradyarythmie

Diminution de la fréquence cardiaque

L'amorce du traitement par fingolimod entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque. Après la prise de la première dose, la fréquence cardiaque atteint le creux maximal dans les 6 heures. La fréquence cardiaque revient progressivement à sa valeur initiale après environ 1 mois de traitement ininterrompu (voir 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques). Des fréquences cardiaques inférieures à 40 bpm ont été rarement observées (voir 8 Effets indésirables). Dans les essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints de sclérose en plaques, la plupart des cas de bradycardie observés chez les adultes étaient asymptomatiques. Certains patients (0,5 % des patients traités par fingolimod à 0,5 mg et 0,2 %

des patients sous placebo) ont toutefois signalé des symptômes d'intensité légère ou modérée, comme une hypotension, des étourdissements, de la fatigue, des palpitations, une dyspnée, une arythmie et/ou une douleur ou un inconfort thoracique, qui se sont résorbés au cours des 24 premières heures du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Résultats électrocardiographiques et Bradyarythmie; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques et 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques).

Allongement de l'intervalle PR et bloc auriculo-ventriculaire

Au début du traitement par fingolimod, il peut y avoir un allongement de l'intervalle PR et un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. L'allongement maximal de l'intervalle PR a été observé environ 6 heures après l'administration. Au cours des essais cliniques contrôlés de phase III menés auprès d'adultes, des blocs auriculo-ventriculaires décelés à l'ECG 6 heures après l'administration de la première dose sont survenus chez 4,7 % des patients traités par fingolimod à 0,5 mg et 1,5 % des patients recevant le placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré (blocs de Mobitz de type I) ont été observés à une fréquence de 0,2 % chez les patients sous fingolimod à 0,5 mg et à une fréquence nulle dans le groupe placebo. Lors de la surveillance à l'aide d'un moniteur Holter, des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré de Mobitz de type I (périodes de Wenckebach) ont été relevés chez 3,4 % des patients recevant fingolimod à 0,5 mg et 2 % des patients sous placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires de type 2/1 ont été signalés chez 1,7 % des patients traités par fingolimod à 0,5 mg, mais chez aucun patient recevant le placebo. En général, les troubles de la conduction étaient passagers et asymptomatiques, et ils se sont résorbés au cours des 24 premières heures du traitement. Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif ont été signalés après la commercialisation du produit (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Résultats électrocardiographiques et Bradyarythmie; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques et 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques).

Allongement de l'intervalle QTc

Fingolimod est associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Résultats électrocardiographiques, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques et 10.2 Pharmacodynamie, Étude approfondie sur l'intervalle QT).

Dans le cadre d'une étude approfondie portant sur l'intervalle QT, le traitement par le fingolimod (dose de 1,25 mg ou de 2,5 mg), dont la concentration avait atteint l'état d'équilibre et dont l'effet chronotrope négatif était encore présent, a entraîné un allongement de l'intervalle QT corrigé; l'extrême supérieur de l'intervalle de confiance à 90 % était ≤ 13,0 ms. Lors des études menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques, on n'a pas noté d'effets d'importance clinique sur l'allongement de l'intervalle QTc. Cependant, les patients exposés à un risque d'allongement de l'intervalle QT étaient exclus des études cliniques.

Recommandations concernant la mise en route d'un traitement par fingolimod chez des patients affligés de certaines maladies cardiovasculaires

Les patients présentant plusieurs maladies cardiovasculaires ou des facteurs de risque de telles maladies ont été écartés des essais cliniques menés sur la sclérose en plaques. Compte tenu du peu d'expérience dont nous disposons avec l'emploi de fingolimod chez de tels patients et des effets connus de cet agent sur la fréquence et la conduction cardiaques, il faut s'abstenir de l'utiliser chez les patients atteints des maladies suivantes.

- Comme le traitement par fingolimod entraîne initialement une diminution de la fréquence cardiaque et, par conséquent, un allongement de l'intervalle QT, ACH-Fingolimod ne doit pas être administré aux patients qui présentent un allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms chez les femmes ou > 450 ms chez les hommes) (voir 2 Contre-indications) ou d'importants facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou allongement congénital de l'intervalle QT). ACH-Fingolimod ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou ont déjà présenté un bloc auriculo-ventriculaire ni à ceux qui ont des antécédents de syncope récurrente ou de bradycardie symptomatique en raison du risque de perturbations graves du rythme cardiaque. Si l'on décide d'entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod chez des patients pour lesquels il n'y a pas de contre-indication, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.
- ACH-Fingolimod ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension non maîtrisée ou de l'apnée du sommeil grave et non traitée, car ils pourraient mal réagir à une bradycardie importante (voir 2 Contre-indications). Si l'on décide d'entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod chez des patients pour lesquels il n'y a pas de contre-indication, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.
- Fingolimod n'a pas été étudié chez des patients atteints d'arythmies qui avaient besoin d'un antiarythmique de la classe Ia (p. ex., quinidine, disopyramide) ou de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol). Les antiarythmiques des classes Ia et III ont été associés à des torsades de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie (voir 2 Contre-indications).
- On possède une expérience limitée avec fingolimod chez les patients qui reçoivent des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants dont le vérapamil ou le diltiazem, ou d'autres agents qui peuvent abaisser la fréquence cardiaque, notamment l'ivabradine, la digoxine, les inhibiteurs de la cholinestérase ou la pilocarpine. Comme le traitement par fingolimod est initialement associé à une bradycardie (voir Diminution de la fréquence cardiaque), l'administration concomitante de tels agents peut aggraver cette dernière et entraîner un bloc cardiaque. Le traitement par ACH-Fingolimod ne devrait donc pas être amorcé en concomitance avec de tels agents en raison des effets additifs possibles sur la fréquence cardiaque. Si un traitement par ACH-Fingolimod est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer

(au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement (voir 9 Interactions médicamenteuses).

- Fingolimod n'a pas été étudié chez des patients traités à l'aide d'agents qui allongent l'intervalle QT. Comme on s'attend à ce que le risque d'allongement de l'intervalle QT soit plus élevé chez les patients qui prennent un traitement concomitant par un autre médicament qui allonge l'intervalle QT, l'emploi simultané d'ACH-Fingolimod avec de tels médicaments doit être évité (9 Interactions médicamenteuses). Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain. On soupçonne un bon nombre des médicaments qui allongent l'intervalle QTc d'augmenter le risque d'une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe : la torsade de pointes. Une torsade de pointes peut être asymptomatique ou encore, le sujet peut avoir des étourdissements ou des palpitations, faire une syncope ou entrer en convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire pour aboutir à la mort subite par arrêt cardiaque.

Chez les patients qui présentent l'un ou l'autre des états décrits ci-dessus, le traitement ne doit être envisagé que si les bienfaits attendus l'emportent sur les risques connus.

Effets sur la tension artérielle

Dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, les sujets traités par fingolimod à 0,5 mg ont présenté une augmentation moyenne d'environ 2 mmHg de la tension artérielle systolique et d'environ 1 mmHg de la tension artérielle diastolique, augmentation qui s'est manifestée environ 1 mois après le début du traitement et a persisté avec un traitement continu. Au cours des études contrôlées auxquelles participaient des patients adultes atteints de sclérose en plaques, dont 854 ont reçu fingolimod à 0,5 mg et 511, un placebo, une hypertension considérée comme étant une réaction indésirable a été signalée chez 5 % des patients du groupe fingolimod et 3 % des patients du groupe placebo. Il faut surveiller la tension artérielle pendant le traitement par ACH-Fingolimod (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tension artérielle; 10.2 Pharmacodynamie, Tension artérielle).

Appareil respiratoire

Une réduction liée à la dose du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) a été observée chez les patients traités par fingolimod dès le premier mois suivant l'amorce du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Appareil respiratoire). Les variations du VEMS semblent réversibles après l'arrêt du traitement, mais trop peu de données sont disponibles pour établir la réversibilité de la diminution de la DLCO après l'arrêt du traitement.

Aviser le patient de communiquer avec son médecin s'il présente une dyspnée d'apparition nouvelle ou une aggravation de la dyspnée. Une évaluation de la fonction respiratoire par spirométrie ainsi qu'une mesure de la DLCO doivent être réalisées au cours du traitement par ACH-Fingolimod, selon les besoins cliniques.

Les patients atteints de sclérose en plaques dont la fonction respiratoire était altérée (p. ex., fibrose pulmonaire, diagnostic de maladie pulmonaire évolutive, résultats anormaux aux épreuves de la fonction respiratoire) étaient exclus des essais cliniques sur ACH-Fingolimod.

ACH-Fingolimod doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie respiratoire grave, d'une fibrose pulmonaire, d'asthme modéré à grave ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (voir 10.2 Pharmacodynamie, Fonction respiratoire).

Fonction hématologique

Des cas isolés d'anémie hémolytique auto-immune et de thrombocytopénie, y compris avec purpura, que l'on soupçonne d'avoir un lien avec fingolimod ont été observés dans le cadre de la pharmacovigilance. Si un patient présente des symptômes d'anémie ou de thrombocytopénie, confirmer le diagnostic au moyen des épreuves de laboratoire appropriées. Si le diagnostic est confirmé, procéder sans délai à une intervention médicale adéquate et envisager l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Fonctions hépatique,biliaire et pancréatique

Fonction hépatique

Des signes de lésion hépatique, y compris une élévation marquée des taux sériques d'enzymes hépatiques, principalement l'alanine aminotransférase (ALAT), et une élévation du taux sérique total de bilirubine, ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques ayant été traités par fingolimod. Ces cas se sont produits peu de temps après le début du traitement, de même qu'à la suite d'un emploi prolongé. Des cas de lésions hépatiques significatives sur le plan clinique et d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe de foie ont également été signalés après la commercialisation du produit. Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, 8 % des patients adultes traités par fingolimod à 0,5 mg et 2 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une élévation du taux d'ALAT atteignant au moins 3 fois la limite supérieure de la normale. Des augmentations 5 fois supérieures à la limite de la normale sont survenues chez 2 % des patients sous fingolimod à 0,5 mg et chez 1 % des patients sous placebo. Durant les essais cliniques, le traitement par fingolimod était abandonné en présence d'élévations dépassant 5 fois la limite de la normale. Une récurrence de la hausse du taux d'ALAT survenue par suite de la réintroduction de fingolimod chez certains patients évoque un lien avec le fingolimod. La majorité des élévations sont survenues dans les 6 à 9 mois qui ont suivi le début du traitement, et les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale environ 2 mois après l'arrêt du traitement par fingolimod (voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique, Fonction hépatique).

Il faut disposer de résultats récents (moins de 6 mois) d'un dosage des taux de transaminases et de bilirubine chez tous les patients avant l'amorce du traitement par ACH-Fingolimod.

En cours de traitement par ACH-Fingolimod, il faut surveiller les signes et les symptômes de lésion hépatique, comme des vomissements inexpliqués, des douleurs abdominales, une fatigue, une anorexie ou encore un ictère ou une urine foncée. Une évaluation des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine doit être réalisée sans délai en présence de symptômes évoquant un dysfonctionnement hépatique; de même qu'après 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement, puis à intervalles réguliers par la suite, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod. Si les taux de transaminases sériques dépassent de 3 fois la limite supérieure de la normale, la surveillance des enzymes hépatiques doit être effectuée plus fréquemment et doit comprendre le dosage des taux sériques de phosphatases alcalines. Si des analyses répétées confirment des taux de transaminases hépatiques 5 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale, ou si le patient présente un taux d'ALAT plus de 3 fois supérieur à la plage de référence accompagné d'un taux sérique total de bilirubine plus de 2 fois supérieur à la plage de référence, le traitement par ACH-Fingolimod doit être interrompu. Le traitement ne pourra être repris si on ne peut attribuer la présence des signes et des symptômes à une autre cause plausible, étant donné que le patient est exposé à un risque de lésion hépatique grave d'origine médicamenteuse (voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique, Fonction hépatique).

Les patients qui présentent une maladie hépatique préexistante doivent faire l'objet d'une surveillance plus étroite, car ils sont exposés à un risque accru d'élévation des taux d'enzymes hépatiques au cours du traitement par ACH-Fingolimod. ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers).

Néoplasmes

Les patients traités par des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs peuvent présenter un risque accru de lymphome et d'autres tumeurs malignes, notamment celles de la peau.

Lymphomes

Des cas de lymphomes, surtout des lymphomes non hodgkiniens, y compris des lymphomes à cellules T, des lymphomes à cellules B et des lymphomes du système nerveux central, ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation de fingolimod (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques; 8.5 Effets indésirables observés commercialisation). Les cas rapportés étaient de nature hétérogène. L'incidence des cas de lymphomes (à cellules B ou à cellules T) était plus élevée durant les essais cliniques que ce à quoi on s'attend dans la population générale. Des cas de lymphome T cutané (y compris de mycose fongoïde) ont été signalés chez des patients traités par fingolimod depuis la commercialisation du produit (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Carcinomes basocellulaires et autres néoplasmes cutanés

Des cas de carcinome basocellulaire et d'autres néoplasmes cutanés, y compris le mélanome malin, le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules de Merkel et le sarcome de Kaposi, ont été signalés chez des patients traités par fingolimod (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Chez les

patients traités par ACH-Fingolimod, on recommande la surveillance étroite de la survenue de néoplasmes cutanés. Patients et professionnels de la santé doivent demeurer à l'affût de toute lésion cutanée suspecte avant l'amorce du traitement par ACH-Fingolimod et de façon régulière durant celui-ci, en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané. La détection d'une telle lésion commande une évaluation immédiate.

En raison du risque de tumeur cutanée maligne, il faut conseiller aux patients traités par ACH-Fingolimod de se protéger du soleil et des rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire ayant un facteur de protection élevé. Les patients traités par ACH-Fingolimod ne doivent pas recevoir en concomitance une photothérapie par rayonnement UVB ou une puvathérapie (photochimiothérapie).

Ophtalmologie

Œdème maculaire

Un œdème maculaire (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Œdème maculaire) accompagné ou non de symptômes visuels a été signalé chez 0,4 % des patients adultes traités par fingolimod à 0,5 mg, comparativement à 0,1 % des patients recevant le placebo. L'œdème maculaire a été diagnostiqué principalement au cours des 3 ou 4 premiers mois du traitement. Certains patients ont présenté une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres n'avaient aucun symptôme et ont reçu 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 présentaient toujours une perte résiduelle de l'acuité visuelle après la guérison. Durant les essais cliniques, le traitement par fingolimod a été arrêté en cas d'apparition d'un œdème maculaire et n'a pas été repris après la résorption de cet effet indésirable.

Une évaluation ophtalmologique est recommandée de 3 à 4 mois après le début du traitement. Si le patient signale des troubles visuels à n'importe quel moment durant le traitement par ACH-Fingolimod, une évaluation du fond de l'œil, y compris de la macula, doit être effectuée.

Il est recommandé d'interrompre le traitement par ACH-Fingolimod chez les patients qui présentent un œdème maculaire. La poursuite du traitement chez les patients qui présentent un œdème maculaire n'a pas été évaluée. 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.

Œdème maculaire chez les patients qui ont des antécédents d'uvéite ou de diabète sucré

Les patients qui ont des antécédents d'uvéite et les patients atteints de diabète sucré courent un risque accru d'œdème maculaire (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Œdème maculaire). Les patients atteints de sclérose en plaques et d'un diabète sucré concomitant étaient exclus des essais cliniques sur fingolimod. Lors d'autres études sur fingolimod au cours desquelles des patients atteints de diabète ont participé, le taux d'œdème maculaire était de plusieurs fois supérieur chez les patients diabétiques, comparativement aux patients non-diabétiques, et l'affection est survenue 2 fois plus souvent chez les patients traités

par fingolimod (diabétiques et non-diabétiques) que chez les patients qui ont reçu le traitement de référence.

Chez les patients atteints de sclérose en plaques qui sont diabétiques ou qui ont des antécédents d'uvéite, il est recommandé d'effectuer une évaluation ophtalmologique avant de commencer le traitement par ACH-Fingolimod, puis 3 ou 4 mois suivant l'instauration du traitement, ainsi que des évaluations de suivi régulières durant le traitement.

Santé reproductive

Femmes aptes à procréer / Contraception : ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir 2 Contre-indications). Par conséquent, un test de grossesse négatif est exigé avant l'instauration du traitement chez les femmes aptes à procréer, et ces dernières doivent être informées des risques graves auxquels un fœtus serait exposé durant le traitement par ACH-Fingolimod. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ACH-Fingolimod et au cours des 2 mois suivant l'arrêt de celui-ci, car il faut environ 2 mois pour éliminer le fingolimod de l'organisme après l'arrêt du traitement (voir 10.2 Pharmacodynamie, Système immunitaire). Les patientes qui tombent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé.

- **Fertilité**

  Selon les données issues d'études précliniques, le fingolimod ne semble pas augmenter le risque de diminution de la fertilité.

- **Risque tératogène**

  Toxicité pour la reproduction féminine

  D'après des données recueillies chez l'animal et chez l'humain, fingolimod a un potentiel tératogène (voir 2 Contre-indications, 7.1.1 Femmes enceintes et 16 Toxicologie non clinique).

  Toxicité pour la reproduction masculine

  Les données disponibles ne semblent pas indiquer que fingolimod serait associé à un risque accru de toxicité fœtale d'origine paternelle.

Surveillance et examens de laboratoire

Les évaluations suivantes doivent être réalisées pendant le traitement par ACH-Fingolimod.

- Il faut surveiller les signes et les symptômes d'infection périodiquement pendant le traitement. Une formule sanguine complète doit être également réalisée périodiquement aux fins de vérification (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

- Il faut rester à l'affût de signes et de symptômes d'une atteinte hépatique. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique pour prendre connaissance des recommandations en matière de surveillance.
- Il faut vérifier la présence de toute lésion cutanée suspecte avant l'amorce du traitement par ACH-Fingolimod et de façon régulière durant celui-ci, en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané (voir 7 Mises en garde et précautions, Néoplasmes).
- Un examen ophtalmologique doit être réalisé chez tous les patients de 3 à 4 mois après le début du traitement et chaque fois que l'un d'eux se plaint de problèmes visuels. Les patients qui ont des antécédents d'uvéite et les patients atteints de diabète sucré courent un risque accru d'œdème maculaire et doivent donc subir un examen ophtalmique périodiquement pendant leur traitement par ACH-Fingolimod (voir 7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologie).
- Il faut mesurer la tension artérielle de tous les patients périodiquement (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire).

Système endocrinien et métabolisme

Cholestérol total, cholestérol des LDL et triglycérides

Le traitement par fingolimod provoque une augmentation des taux de cholestérol total, de cholestérol des LDL et de triglycérides (voir 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Conclusions de l'essai clinique, Cholestérol et triglycérides). Il faut tenir compte de ces observations lors de l'administration de fingolimod chez les patients atteints d'hyperlipidémie, d'athérosclérose ou de maladie cardiaque ischémique préexistantes.

Système Immunitaire

Infections

L'un des principaux effets pharmacodynamiques de fingolimod consiste en une réduction liée à la dose du nombre de lymphocytes périphériques, qui s'établit à 20-30 % des valeurs initiales. Cet effet est attribuable à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Comme l'élimination du ACH-Fingolimod peut prendre jusqu'à 2 mois après l'abandon du traitement par ACH-Fingolimod, le retour du nombre de lymphocytes périphériques aux valeurs de départ se fait de façon graduelle (voir 10.2 Pharmacodynamie). ACH-Fingolimod peut, du coup, accroître le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir 8 Effets indésirables) en cours de traitement et durant les 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci. Il faut donc demeurer à l'affût de la survenue d'infections durant cette période et enjoindre les patients de signaler sans tarder le moindre signe ou symptôme évoquant une infection afin de permettre de poser un diagnostic et d'amorcer le traitement rapidement.

ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les patients qui sont exposés à un risque accru

d'infections opportunistes et chez ceux qui sont atteints d'une infection évolutive grave, y compris une infection bactérienne, fongique ou virale évolutive chronique (voir 2 Contre-indications).

Dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo de 24 mois menée auprès de patients adultes atteints de sclérose en plaques, le taux global d'infections (72 %) et le taux d'infections graves (2 %) dans le groupe traité par la dose de 0,5 mg étaient semblables aux taux notés dans le groupe placebo. Cela dit, les bronchites et les pneumonies ont été plus fréquentes dans le groupe fingolimod que dans le groupe placebo (voir 8 Effets indésirables).

Le médecin doit informer le patient de la possibilité d'une augmentation du risque d'infections et de la nécessité de demeurer vigilant durant le traitement par ACH-Fingolimod et après l'arrêt de celui-ci afin de déceler les signes d'infection (voir 7 Mises en garde et précautions, Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement). En cas d'apparition d'une infection grave, il faut envisager d'interrompre l'administration d'ACH-Fingolimod et réévaluer les risques et les bienfaits du traitement avant de le réinstaurer.

Infections herpétiques

Des infections disséminées graves, engageant le pronostic vital et parfois mortelles par le virus varicelle-zona et le virus de l'herpès simplex, notamment des cas d'encéphalite, de méningite, de méningo-encéphalite et de défaillance multiviscérale, ont été rapportés pendant les essais cliniques contrôlés menés sur le fingolimod (doses de 1,25 et de 0,5 mg) et depuis que le médicament est commercialisé (0,5 mg).

Deux patients adultes prenant des doses de 1,25 mg de fingolimod (une dose supérieure à celle recommandée) sont décédés d'une infection herpétique lors d'essais cliniques contrôlés. L'un des cas était imputable à une primo-infection disséminée par le virus varicelle-zona (VZV) et l'autre, à une encéphalite herpétique. Quelques cas mortels d'infection disséminée imputable à une réactivation du virus varicelle-zona ont également été signalés depuis la commercialisation du produit chez des patients recevant la dose recommandée de fingolimod (0,5 mg). La plupart de ces patients avaient suivi en parallèle une corticothérapie prolongée (pendant plus de 5 jours) parce qu'on soupçonnait une poussée de leur sclérose en plaques (voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

Le médecin traitant doit demeurer à l'affût de tout symptôme pouvant évoquer une infection herpétique grave. Advenant une poussée atypique de sclérose en plaques ou une défaillance multiviscérale chez un patient traité par ACH-Fingolimod, le processus de diagnostic différentiel doit inclure une infection herpétique disséminée. Si la présence d'une telle infection est objectivée, il est recommandé de cesser l'administration d'ACH-Fingolimod et d'instaurer un traitement antiviral, conformément aux lignes directrices en vigueur.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains se sont révélés mortels, ont été signalés après la commercialisation du produit (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus JC qui ne touche habituellement que les personnes immunodéprimées; elle peut causer la

mort ou entraîner une grave invalidité. Certains des cas rapportés sont survenus chez des patients qui n'avaient jamais été traités par le natalizumab, un agent reconnu pour causer la LEMP, qui n'avaient jamais reçu (ou ne recevaient pas à ce moment-là) d'immunosuppresseurs ou d'immunomodulateurs, et qui ne présentaient pas non plus d'affections concomitantes générales causant une dépression du système immunitaire. Ces cas de LEMP sont survenus après environ 2 ou 3 ans de traitement. Le risque estimé semble augmenter suivant l'exposition cumulative de fingolimod au fil du temps. Le taux d'incidence de la LEMP semble plus élevé chez les patients du Japon; on ignore actuellement pour quelles raisons.

Les médecins doivent être à l'affût des symptômes cliniques ou des résultats d'IRM pouvant évoquer une LEMP. Si on soupçonne la présence d'une LEMP, le traitement par ACH-Fingolimod doit être interrompu jusqu'à ce qu'on ait exclu cette éventualité. Les symptômes habituellement associés à la LEMP sont variés, évoluent au fil des jours et des semaines, et comprennent l'affaiblissement progressif d'un côté du corps ou la maladresse touchant les membres, les troubles de la vue ainsi que l'altération de la pensée, de la mémoire et de l'orientation pouvant entraîner de la confusion et une modification de la personnalité.

Les résultats d'IRM évoquant une LEMP peuvent témoigner de la présence de la maladie avant même l'apparition de signes et de symptômes cliniques. Des cas de LEMP, diagnostiqués à la lumière des résultats d'IRM et de la découverte d'ADN du virus JC dans le liquide céphalorachidien en l'absence de signes ou de symptômes cliniques propres à la LEMP, ont été rapportés chez des patients qui recevaient des médicaments contre la SEP reconnus pour causer la LEMP, y compris ACH-Fingolimod. Un grand nombre de ces patients ont par la suite commencé à présenter des symptômes de LEMP. Par conséquent, le recours à l'IRM peut s'avérer utile pour surveiller l'apparition de signes susceptibles de correspondre à ceux d'une LEMP, et toute observation suspecte devrait commander des examens poussés afin de permettre un diagnostic précoce de la LEMP, le cas échéant. Des résultats d'IRM récents doivent être disponibles avant la mise en route d'un traitement par ACH-Fingolimod. Dans le cadre d'un examen d'IRM usuel (réalisé conformément aux recommandations en vigueur aux échelles locale et nationale), les médecins doivent être à l'affût de lésions pouvant évoquer une LEMP. De plus faibles taux de mortalité et de morbidité associés à la LEMP ont été observés après l'arrêt d'un autre médicament contre la SEP reconnu pour causer la LEMP chez les patients atteints d'une LEMP initialement asymptomatique comparativement aux patients atteints qui eux, affichaient des signes et des symptômes cliniques caractéristiques de la maladie au moment du diagnostic. On ignore si ces écarts sont attribuables au dépistage précoce de la LEMP et à l'arrêt du traitement contre la SEP ou à des différences propres à la maladie chez ces patients.

Si la présence de LEMP est confirmée, le traitement par ACH-Fingolimod doit être abandonné. Après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod pour cause de LEMP, il faut surveiller chez le patient l'apparition du syndrome de restauration immunitaire (SRI; voir Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement, LEMP et SRI).

Méningite cryptococcique

Des cas de méningite cryptococcique ont été signalés après la commercialisation du produit. En général, l'infection s'est déclarée après environ 2 ou 3 ans de traitement, mais elle peut

survenir avant. On ignore le lien entre le risque d'infection cryptococcique et la durée du traitement (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Certains cas de méningite cryptococcique ont été mortels. Les patients qui présentent des signes et des symptômes évocateurs d'une méningite cryptococcique doivent subir une évaluation diagnostique sans délai et être soumis au traitement approprié si la présence d'une infection est confirmée.

Virus du papillome humain

Des infections par le virus du papillome humain (VPH), y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par fingolimod après la commercialisation du produit (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Compte tenu des propriétés immunosuppressives du ACH-Fingolimod, il faut envisager de vacciner les patients contre le VPH avant le début de leur traitement par fingolimod, selon les recommandations en vigueur en matière de vaccination (voir 4.1 Considérations posologiques). Il est aussi recommandé de procéder au dépistage du cancer, notamment au moyen du test Pap, conformément aux normes thérapeutiques.

Vaccination

- L'administration de vaccins vivants atténués durant le traitement par ACH-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 (voir 7 Mises en garde et précautions, Infections).
- La vaccination peut être moins efficace durant le traitement par ACH-Fingolimod et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement et 10.2 Pharmacodynamie, Système immunitaire).
- En l'absence de contre-indication, l'administration de toute la série vaccinale contre la varicelle est recommandée avant d'entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod chez les patients dont le dépistage des IgG anti-VZV est négatif en raison de l'absence de vaccination ou d'exposition antérieure au virus. Il faut attendre 1 mois après la vaccination avant d'amorcer le traitement par ACH-Fingolimod de manière à permettre au vaccin de faire pleinement effet (voir 7 Mises en garde et précautions, Vaccination contre le virus varicelle-zona).
- Les recommandations en matière d'immunisation chez l'adulte du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) (administration systématique et groupes à risque particuliers) (http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-fra.php) et des infectiologues locaux doivent être prises en considération lors de l'évaluation de la nécessité de procéder à l'administration d'autres vaccins avant le début du traitement par ACH-Fingolimod et pendant celui-ci.

Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod, le médecin et le patient doivent savoir que le fingolimod demeure dans le sang et continue d'avoir des effets pharmacodynamiques, comme une diminution du nombre de lymphocytes, pendant une durée pouvant atteindre 2 mois après

la prise de la dernière dose. Le nombre de lymphocytes revient généralement dans les limites de la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement (voir 10.2 Pharmacodynamie, Système immunitaire). Le médecin doit informer ses patients de la possibilité d'une augmentation du risque d'infections et de la nécessité de surveiller l'apparition de signes d'infection jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod.

En raison des effets pharmacodynamiques continus du fingolimod, l'amorce d'autres traitements au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod doit être effectuée avec les mêmes précautions que s'il s'agissait de traitements concomitants à celui reposant sur ACH-Fingolimod. L'administration d'immunosuppresseurs peu après l'arrêt d'ACH-Fingolimod peut avoir des effets additifs sur le système immunitaire et commande la prudence (voir 9 Interactions médicamenteuses.

La prudence est également de mise lors de l'arrêt du traitement par le fingolimod en raison du risque de réactivation de la maladie et d'une augmentation importante de l'invalidité (voir 7 Mises en garde et précautions, Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt d'ACH-Fingolimod).

LEMP et SRI (syndrome de restauration immunitaire)

Des cas du syndrome de restauration immunitaire (SRI) ont été signalés chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, dont ACH-Fingolimod, qui ont cessé leur traitement par suite d'une LEMP. Le SRI est généralement apparu en l'espace de quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Le SRI se caractérise par une détérioration parfois rapide de l'état neurologique, résultant de la reconstitution soudaine de la fonction immunitaire. Le SRI peut entraîner de graves complications neurologiques et être mortel. Il faut surveiller l'apparition du SRI et, le cas échéant, traiter de manière appropriée toute réaction inflammatoire touchant le cerveau.

Traitement antérieur ou concomitant par des antinéoplasiques, des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs

L'administration concomitante de fingolimod avec des traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs possibles sur le système immunitaire (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). C'est également pour cette raison que la prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec des corticostéroïdes et que le médecin devra se fier à son jugement clinique pour prendre certaines décisions concernant la posologie et la durée de la corticothérapie. Durant les essais cliniques de phase III, l'administration concomitante d'une corticothérapie de courte durée (durée maximale de 5 jours selon le protocole) n'a pas augmenté le taux global d'infections chez les patients traités par le fingolimod comparativement aux patients sous placebo.

Avant de remplacer d'autres traitements de fond procurant des effets immunosuppresseurs ou immunomodulateurs par fingolimod ou l'inverse, il convient de prendre en compte la demi-vie et le mode d'action de fingolimod pour éviter les effets additifs possibles sur le système immunitaire et réduire au minimum le risque de réactivation de la maladie. Avant d'amorcer un

nouveau traitement, on doit avoir accès aux résultats d'une formule sanguine complète récente afin de s'assurer que les effets immunitaires (p. ex., cytopénie) du traitement antérieur ont été résolus.

Interféron bêta, acétate de glatiramère ou fumarate de diméthyle

En général, on peut entreprendre le traitement par ACH-Fingolimod immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta, d'acétate de glatiramère ou de fumarate de diméthyle, à condition que les effets de ces traitements sur le système immunitaire (p. ex, cytopénie) aient été résolus.

Natalizumab ou tériflunomide

L'élimination du natalizumab peut prendre habituellement de 2 à 3 mois à la suite de l'arrêt du traitement. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance plasmatique du tériflunomide peut prendre plusieurs mois (8 mois en moyenne), voire jusqu'à 2 ans. En raison de la longue demi-vie du natalizumab et du tériflunomide, la prudence est de mise en ce qui a trait à la possibilité d'effets additifs sur le système immunitaire lorsqu'on substitue ACH-Fingolimod à ces traitements. On recommande donc d'évaluer chez chaque patient quel est le moment adéquat pour amorcer le traitement par ACH-Fingolimod.

Alemtuzumab

En raison des caractéristiques et de la durée de l'effet immunosuppresseur de l'alemtuzumab décrits dans la monographie de produit, il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement par ACH-Fingolimod après le retrait de l'alemtuzumab, à moins que les bienfaits du traitement par ACH-Fingolimod l'emportent nettement sur les risques observés chez chaque patient.

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients adultes traités par fingolimod (dose de 0,5 mg) dans le contexte des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Parmi les symptômes signalés, mentionnons l'apparition soudaine de céphalées intenses, les nausées, les vomissements, l'altération de l'état mental, les troubles visuels et les convulsions; des cas d'état de mal épileptique ont également été recensés en présence d'un SEPR. En général, les symptômes du SEPR sont réversibles; cela dit, ils peuvent évoluer vers un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou une hémorragie cérébrale. Si l'on ne procède pas dans les meilleurs délais au diagnostic et au traitement du SEPR, le patient risque de garder des séquelles neurologiques permanentes. Si l'on soupçonne un SEPR, il faut abandonner le traitement par ACH-Fingolimod.

Lésions pseudotumorales

Des cas de lésions pseudotumorales associées à une poussée de SEP ont été signalés après la commercialisation du médicament. En cas de poussée grave, un examen d'IRM doit être effectué pour exclure la présence de lésions pseudotumorales. Le médecin doit envisager l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod au cas par cas en tenant compte des bienfaits et des risques pour chaque patient.

Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt du fingolimod

Une forte aggravation de l'incapacité accompagnée de multiples nouvelles lésions visibles à l'IRM a été signalée après l'arrêt du traitement par fingolimod après la commercialisation du médicament. Dans la plupart des cas qui ont été signalés, l'état fonctionnel des patients n'est pas revenu à ce qu'il était avant l'arrêt du traitement par fingolimod. L'aggravation de l'incapacité a généralement été observée dans les 12 semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement par fingolimod, mais a également été rapportée jusqu'à 24 semaines et même au-delà après l'abandon du fingolimod. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on met fin au traitement par ACH-Fingolimod. Il importe de surveiller toute augmentation de l'activité de la maladie et toute forte aggravation de l'incapacité chez les patients qui ont cessé de prendre ACH-Fingolimod et d'instaurer le traitement qui s'impose, au besoin.

Convulsions

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'ACH-Fingolimod aux patients qui présentent des troubles convulsifs. Dans le cadre des études pivots, des cas de convulsions ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le fingolimod que chez leurs témoins respectifs (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). On ignore si ces manifestations étaient liées aux effets de la SEP seule, à fingolimod, ou à l'association des deux.

Troubles psychiatriques

Dépression et idées suicidaires :

Dans le cadre de l'essai contrôlé, les cas d'humeur dépressive et de dépression ont été plus fréquents chez les patients sous fingolimod que chez ceux sous interféron bêta-1a. On sait que la dépression et les idées suicidaires apparaissent à une fréquence accrue chez les personnes atteintes de SEP. Aucun lien n'a cependant été établi entre la survenue d'une dépression et/ou d'idées suicidaires et l'emploi d'ACH-Fingolimod dans la population SEP. Les patients traités par ACH-Fingolimod, de même que leurs familles et leurs aidants, doivent surveiller l'apparition de tout symptôme de dépression ou d'idées suicidaires et, le cas échéant, en aviser immédiatement les professionnels de la santé aux fins d'une évaluation dans les plus brefs délais.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les femmes (et les adolescentes) enceintes ou aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception efficace (voir 2 Contre-indications). Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte.

Les données disponibles chez l'humain (données de pharmacovigilance et registre des grossesses) semblent indiquer que l'emploi de Fingolimod est associé à un risque accru de malformations congénitales importantes globales (environ 5 %) lorsqu'il est administré durant la grossesse par rapport à la prévalence observée dans la population générale (de 2 à 4 %).

Les caractéristiques des malformations signalées lors de l'emploi de Fingolimod sont semblables à celles observées dans la population générale. Cependant, une prévalence accrue des malformations importances ci-dessous a été observée :

- les cardiopathies congénitales, comme les communications interauriculaires et interventriculaires et la tétralogie de Fallot;
- les anomalies rénales;
- les anomalies musculosquelettiques.

Nous ne disposons d'aucune donnée sur les effets du fingolimod sur le travail et l'accouchement.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par ACH-Fingolimod, ce dernier doit être interrompu.

Le traitement par ACH-Fingolimod doit être interrompu 2 mois avant une grossesse planifiée. Les femmes doivent recevoir des conseils médicaux quant aux risques d'effets néfastes du traitement sur le développement fœtal et être soumises à un examen de suivi (p. ex., échographie). En outre, la possibilité d'une exacerbation grave de la maladie doit être prise en compte chez les femmes qui cessent d'utiliser ACH-Fingolimod en raison ou en prévision d'une grossesse; les patientes doivent consulter leur médecin pour discuter d'autres options de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Reprise de l'activité de la maladie [rebond] et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt d'ACH-Fingolimod et Effets immunitaires suivant l'arrêt du traitement).

Lors d'études menées chez l'animal, l'administration de fingolimod durant la gestation s'est révélée toxique pour la reproduction, entraînant entre autres la perte du fœtus et des effets tératogènes. Suivant l'administration orale de fingolimod à des rates gravides pendant l'organogenèse, on a observé une augmentation des malformations fœtales et de mortalité embryofœtale aux doses correspondant à une exposition au moins 2 fois supérieure à celle que produit la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain. Les malformations viscérales les plus courantes chez les ratons comprenaient la persistance du tronc artériel commun et la communication interventriculaire. Suivant l'administration orale de fingolimod à des lapines gravides durant l'organogenèse, on a noté une augmentation de la mortalité embryofœtale et un retard de la croissance des fœtus à des doses produisant une exposition comparable à celle qu'on observe chez l'humain avec la dose recommandée de 0,5 mg (voir 16 Toxicologie non clinique).

Registre d'exposition durant la grossesse : On a créé un registre pour surveiller l'issue de la grossesse des femmes enceintes exposées à ACH-Fingolimod. Si une patient tombe enceinte lorsqu'elle prend ACH-Fingolimod, on encourage les médecins à signaler cet événement en communiquant avec le registre des grossesse d'ACH-Fingolimod au 1-866-296-0354 ou en visitant le https://www.accordhealth.ca.

7.1.2 Allaitement

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

maternel, et que le fingolimod peut avoir de graves effets indésirables chez les nourrissons, les femmes qui prennent fingolimod ne doivent pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : ACH-Fingolimod n'est pas indiqué chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques sur fingolimod ne comptaient pas un nombre suffisant de personnes de 65 ans et plus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du médicament dans ce groupe d'âge. En raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'ACH-Fingolimod, et une surveillance accrue ou plus fréquente du patient âgé de 65 ans et plus peut être nécessaire (voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 1703 patients adultes traités par fingolimod à 0,5 mg ou à 1,25 mg composaient la population ayant servi à l'évaluation de l'innocuité dans le cadre des deux études de phase III (études D2301 et D2302) réalisées aux fins de l'homologation du traitement par fingolimod chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente (voir 14 Études cliniques). L'étude D2301 (FREEDOMS) est une étude contrôlée par placebo de 2 ans qui a été menée auprès de 1272 patients adultes atteints de sclérose en plaques et traités par le fingolimod (854 patients au total : 425 ayant reçu la dose de 0,5 mg et 429, la dose de 1,25 mg) ou un placebo (418 patients).

Dans le cadre de cette étude, les effets indésirables les plus graves à s'être produits chez les patients qui prenaient la dose thérapeutique recommandée de 0,5 mg ont été les suivants : infections, œdème maculaire et bradycardie ou blocs auriculo-ventriculaires survenus en début de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions). Les effets indésirables survenus le plus souvent (fréquence ≥ 10 % et supérieure à celle observée chez les patients sous placebo) avec la dose de 0,5 mg ont été les céphalées, la grippe, la diarrhée, la dorsalgie, l'élévation des enzymes hépatiques et la toux. Le seul effet indésirable ayant poussé plus de 1 % des patients traités par fingolimod à 0,5 mg à abandonner leur traitement était l'élévation des transaminases sériques, menant à un arrêt du traitement chez 3,8 % des patients.

L'étude D2302 (TRANSFORMS) était une étude contrôlée d'un an menée auprès de 1280 patients adultes atteints de sclérose en plaques traités par le fingolimod (849 patients dont 429 ayant reçu la dose de 0,5 mg et 420, la dose de 1,25 mg) ou l'agent de comparaison, à savoir l'interféron bêta-1a (431 patients). Dans cette étude, les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥10 %), les effets indésirables graves et les effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement ont, dans l'ensemble, été semblables à ceux qui ont été signalés dans le cadre des études contrôlées par placebo, compte tenu du fait que ces études n'avaient pas la même durée.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.Les effets indésirables survenus au cours du traitement sont présentés par classe de systèmes d'organes du MedDRA.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus au cours du traitement chez ≥ 1 % des patients de l'étude D2301 et signalés dans le groupe Fingolimod à 0,5 mg à une fréquence dépassant de ≥ 1 % celle notée dans le groupe placebo

Classe de systèmes d'organes primaire – Terme privilégié	Fingolimod à 0,5 mg N = 425 (%)	Placebo N = 418 (%)
Infections		
Infections par le virus de l'influenza	55 (12,9)	41 (9,8)
Bronchite	34 (8,0)	15 (3,6)
Sinusite	28 (6,6)	19 (4,5)
Gastroentérite	19 (4,5)	13 (3,1)
Pneumonie*	2 (0,5)	1 (0,2)
Infections par le virus de l'herpès*	37 (8,7)	33 (7,9)
Dermatophytie	16 (3,8)	6 (1,4)
Troubles cardiaques		
Bradycardie	15 (3,5)	4 (1,0)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	107 (25,2)	96 (23,0)
Étourdissements	31 (7,3)	23 (5,5)
Paresthésies	23 (5,4)	18 (4,3)
Migraine	20 (4,7)	6 (1,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	50 (11,8)	31 (7,4)
Troubles généraux et du point d'administration		
Asthénie	11 (2,6)	5 (1,2)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		

Classe de systèmes d'organes primaire – Terme privilégié	Fingolimod à 0,5 mg N = 425 (%)	Placebo N = 418 (%)
Dorsalgie	50 (11,8)	29 (6,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Eczéma	14 (3,3)	8 (1,9)
Alopécie	15 (3,5)	10 (2,4)
Prurit	11 (2,6)	5 (1,2)
Investigations		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)	43 (10,1)	16 (3,8)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT)	22 (5,2)	4 (1,0)
Élévation des enzymes hépatiques	14 (3,3)	1 (0,2)
Perte de poids	20 (4,7)	14 (3,3)
Augmentation de la triglycéridémie	11 (2,6)	5 (1,2)
Anomalies des tests hépatiques	6 (1,4)	1 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	43 (10,1)	34 (8,1)
Dyspnée	34 (8,0)	19 (4,5)
Troubles psychiatriques		
Dépression	33 (7,8)	28 (6,7)
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	11 (2,6)	6 (1,4)
Vision trouble	15 (3,5)	6 (1,4)
Troubles vasculaires		
Hypertension	27 (6,4)	16 (3,8)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie	12 (2,8)	1 (0,2)
Lymphopénie	15 (3,5)	2 (0,5)

Classe de systèmes d'organes primaire – Terme privilégié	Fingolimod à 0,5 mg N = 425 (%)	Placebo N = 418 (%)
*Relation plausible avec le médicament à l'étude		

Infections

Dans le cadre de l'essai clinique de 2 ans mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, le taux global d'infections (72 %) et le taux d'infections graves (2 %) dans le groupe traité par la dose de 0,5 mg étaient semblables aux taux notés dans le groupe placebo. Cela dit, les bronchites et les pneumonies ont été plus fréquentes dans le groupe fingolimod (Tableau 2).

De très rares cas d'infection par le virus varicelle-zona (VZV) ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients qui ont reçu fingolimod à la dose recommandée ou à des doses supérieures à celle-ci dans le cadre des essais cliniques. Ces patients avaient suivi une corticothérapie prolongée (durant plus de 5 jours) pour le traitement de poussées de sclérose en plaques pendant qu'ils prenaient fingolimod.

De très rares cas d'autres types infections par le virus de l'herpès ayant connu une issue fatale ont été signalés. Des cas d'infection disséminée par le virus de l'herpès ont été signalés, certains s'étant soldés par la mort, dont un a été associé à la dose de 0,5 mg (voir 7 Mises en garde et précautions, Infections herpétiques).

Œdème maculaire

Dans le cadre d'essais cliniques, un œdème maculaire est survenu chez 0,4 % des patients traités par la dose recommandée de fingolimod (0,5 mg), chez 1,1 % des patients traités par la dose plus élevée (1,25 mg) et chez 0,1 % des patients qui ont reçu le placebo.

Durant les essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, la majorité des cas d'œdème maculaire sont survenus au cours des 3 à 4 premiers mois du traitement. Certains patients ont présenté une vision floue ou une diminution de l'acuité visuelle, mais d'autres n'avaient aucun symptôme et ont reçu leur diagnostic à la suite d'un examen ophtalmologique de routine. Dans tous les cas d'œdème maculaire, le traitement par fingolimod a été abandonné. L'œdème maculaire s'est généralement atténué ou résorbé spontanément après l'arrêt du traitement. Le risque de récurrence après la reprise du traitement n'a pas été évalué (voir 7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologie).

La fréquence de l'œdème maculaire est plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ont des antécédents d'uvéite (20 % en présence d'antécédents d'uvéite vs 0,6 % en l'absence de tels antécédents).

Les patients atteints de diabète sucré étaient exclus des essais cliniques menés sur la sclérose en plaques. Dans le cadre d'études cliniques menées en contexte de greffe rénale à laquelle ont participé des patients atteints de diabète sucré, la fréquence de l'œdème maculaire était de plusieurs fois supérieure chez les patients diabétiques comparativement aux patients non-diabétiques. De plus, le traitement par le fingolimod à 2,5 mg ou à 5 mg a fait doubler l'incidence d'œdème maculaire au cours de ces études. Les patients atteints de sclérose en plaques et de diabète sucré seraient donc plus exposés que les autres à l'œdème maculaire

(voir 7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologie).

Résultats électrocardiographiques

Fingolimod a été associé à un allongement de l'intervalle PR et de l'intervalle QTc ainsi qu'à une diminution de la fréquence cardiaque (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques et 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques).

Bradyarythmie

L'amorce du traitement par ACH-Fingolimod entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque qui peut également être associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire; 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interactions pharmacodynamiques et 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques).

Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, la diminution de la fréquence cardiaque était maximale dans les 6 heures après la prise de la première dose; elle atteignait 8 bpm en moyenne dans le groupe fingolimod à 0,5 mg, 5 heures après l'administration de la dose. D'après la surveillance sur 24 heures à l'aide d'un moniteur Holter, la variation de la fréquence cardiaque horaire moyenne (corrigée en fonction des valeurs obtenues avec le placebo) 6 heures après l'administration était d'environ 13 bpm. La diminution de la fréquence cardiaque peut être un peu plus marquée après la prise de la deuxième dose. La plupart des cas de bradycardie étaient asymptomatiques. Certains patients ont toutefois signalé des symptômes d'intensité légère ou modérée, comme de l'hypotension, des étourdissements, de la fatigue, des palpitations et une douleur et/ou un inconfort thoracique, qui se sont résorbés au cours des 24 premières heures de traitement. La fréquence cardiaque revenait à sa valeur initiale après 1 mois de traitement ininterrompu.

Durant le programme d'essais cliniques mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, des blocs auriculo-ventriculaires du premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'ECG) ont été détectés après le début du traitement chez 4,7 % des patients sous fingolimod à 0,5 mg, 2,8 % des patients sous interféron bêta-1a administré par voie intramusculaire (i.m.) et 1,5 % des patients sous placebo. Des blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré de Mobitz de type I (périodes de Wenckebach) ont été détectés chez 0,2 % des patients adultes qui recevaient fingolimod à 0,5 mg.

Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet pendant la période d'observation de 6 heures et des manifestations cardiaques tardives, y compris une asystole transitoire et un décès inexpliqué survenus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose ont été signalés après la commercialisation du produit (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). Ces événements se confondaient avec des maladies concomitantes et/ou préexistantes, et on ne peut exclure un lien entre le traitement par fingolimod et ces événements.

En général, les troubles de la conduction observés tant dans les essais cliniques qu'après la

commercialisation du produit étaient passagers et asymptomatiques, et ils se sont résorbés en 24 heures. Dans les essais cliniques, la plupart des patients n'ont pas eu besoin d'intervention médicale, mais un patient qui recevait la dose de 0,5 mg a reçu de l'isoprénaline (isoprotérénol) pour traiter un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré asymptomatique (bloc de Mobitz de type I).

Tension artérielle

ACH-Fingolimod est associé à une *baisse* de la tension artérielle après l'administration de la première dose. Le traitement prolongé est, lui, associé à une *hausse* de la tension artérielle.

Au cours du premier jour de traitement lors des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, fingolimod a été associé à une diminution des tensions artérielles systolique, diastolique et moyenne, dès la première heure suivant l'administration du médicament; la diminution a été la plus forte après 4 à 5 heures. La diminution maximale de la tension artérielle moyenne par rapport aux valeurs antérieures à l'administration de la dose était de 3,5 mmHg (5 heures après l'administration) dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et de 1,8 mmHg (4 heures après l'administration) dans le groupe placebo (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 10.2 Pharmacodynamie, Tension artérielle). Des cas de syncope ont également été signalés après l'administration de la première dose de fingolimod dans le cadre de la pharmacovigilance.

Dans le cadre des essais cliniques menés auprès de patients atteints de sclérose en plaques, fingolimod à 0,5 mg a été associé à des augmentations d'environ 2 mmHg de la tension artérielle systolique et de 1 mmHg de la tension artérielle diastolique se manifestant environ 1 mois après le début du traitement. Ces augmentations ont persisté avec un traitement continu. Lors des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de sclérose en plaques, dont 854 patients ont reçu fingolimod à 0,5 mg et 511, un placebo, l'hypertension a été signalée en tant que réaction indésirable chez 5 % des patients du groupe fingolimod à 0,5 mg et 3 % des patients du groupe placebo.

Événements vasculaires

De rares cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques ont été signalés chez des patients traités par fingolimod dans le contexte des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Le lien existant entre ces accidents et fingolimod demeure incertain. Au cours des essais cliniques de phase III, des artériopathies périphériques occlusives sont survenues dans de rares cas chez des patients qui recevaient le fingolimod aux doses de 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée) et de 5,0 mg (10 fois la dose recommandée).

Néoplasmes

Des cas de néoplasmes cutanés et de lymphomes ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir 7 Mises en garde et précautions, Néoplasmes; 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation).

Carcinomes basocellulaires et néoplasmes cutanés

Des données groupées de deux essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, D2301 (FREEDOMS) et D2309 (FREEDOMS II), indiquent que des cas de carcinome basocellulaire ont

été signalés chez 14 des 783 patients traités par le fingolimod (1,8 %) et chez 5 des 773 patients sous placebo (0,6 %).Au cours des essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, on n'a pas relevé de différence quant à la fréquence de survenue d'un mélanome entre les patients traités par le fingolimod pour une durée allant jusqu'à 2 ans et les patients ayant reçu le placebo. Dans le cadre des essais cliniques ouverts et de la pharmacovigilance, un mélanome a été rapporté chez un petit nombre de patients, qui étaient traités par le fingolimod et qui ne présentaient aucun facteur de risque ni signe apparent de mélanome au moment de la mise en route du traitement, ni trouble médical concomitant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Néoplasmes).

Un sarcome de Kaposi a été rapporté dans le cadre des essais cliniques et de la pharmacovigilance chez des patients traités par le fingolimod qui ne présentaient aucun des facteurs de risque couramment associés au sarcome de Kaposi.

Lymphomes

Des cas de lymphomes ont été signalés au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Les cas rapportés de lymphomes, surtout des lymphomes non hodgkiniens, étaient de nature hétérogène; ils comprenaient des lymphomes à cellules B et des lymphomes à cellules T. On a également relevé des cas de lymphome T cutané (y compris de mycose fongoïde) après la commercialisation du produit.

Appareil respiratoire

Une réduction liée à la dose du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) a été observée chez les patients traités par fingolimod dès le premier mois suivant l'amorce du traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire). Au 24^{e} mois, la réduction du pourcentage de la valeur théorique du VEMS par rapport aux valeurs initiales était de 3,1 % chez les patients traités par fingolimod à 0,5 mg et de 2,0 % chez les patients ayant reçu le placebo; ces résultats correspondaient respectivement à une diminution moyenne de 150 mL / s et de 120 mL / s. Dans le cas de la DLCO, la diminution par rapport aux valeurs initiales du pourcentage de la valeur théorique à 24 mois s'établissait à 3,8 % dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et à 2,7 % dans le groupe placebo. Les variations du VEMS semblent réversibles après l'arrêt du traitement, mais trop peu de données sont disponibles pour établir la réversibilité de la diminution de la DLCO après l'arrêt du traitement.

Au cours de l'essai clinique contrôlé par placebo de 24 mois mené chez des patients atteints de sclérose en plaques, une dyspnée a été signalée chez 7,1 % des patients ayant reçu fingolimod à 0,5 mg et chez 4,5 % des patients ayant reçu le placebo. Plusieurs patients ont cessé le traitement par fingolimod en raison d'une dyspnée inexpliquée survenue au cours des études de prolongation (non contrôlées).

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 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, à fingolimod, ou à l'association des deux.

Autres effets indésirables observés au cours des études contrôlées menées à double insu sur le traitement de la sclérose en plaques

L'étude D2309 (étude FREEDOMS II) était une étude prospective de 2 ans à double insu ayant pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de deux doses de fingolimod (1,25 mg et 0,5 mg) à celles d'un placebo chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente. Cette étude de phase III s'est terminée après l'homologation du fingolimod. Elle comprenait trois groupes de traitement : fingolimod à 1,25 mg (n = 370), fingolimod à 0,5 mg (n= 358) et placebo (n = 355). Les données sur l'innocuité tirées de cette étude concordaient avec celles qui avaient été obtenues durant l'étude D2301. Lors de l'étude D2309, la fréquence des élévations du taux d'ASAT était plus élevée avec le fingolimod à 0,5 mg (3,1 %) qu'avec le placebo (1,4 %).

8.4 Résultats anormaux aux examens : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Fonction hépatique

Des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques (principalement du taux d'ALAT) ont été signalés chez des patients atteints de sclérose en plaques ayant été traités par fingolimod. Dans le cadre des essais cliniques menés chez l'adulte, des patients traités par fingolimod ont présenté une élévation asymptomatique du taux sérique d'ALAT, sans égard aux déclarations d'effets indésirables. Au cours de l'essai clinique de 2 ans contrôlé par placebo mené chez des patients atteints de sclérose en plaques, des augmentations au moins 3 fois supérieures au taux d'ALAT normal ont été observées chez 8,5 % des patients qui ont reçu 0,5 mg de fingolimod par rapport à 1,7 % des patients sous placebo. De plus, on a observé des taux d'ALAT plus de 5 fois supérieurs à la normale chez 1,9 % et 1,0 % des patients, respectivement. La majorité des élévations du taux d'ALAT se sont produites au cours des 6 à 9 premiers mois du traitement par fingolimod. Les résultats relatifs à l'aspartate aminotransférase (ASAT) et à la GGT étaient comparables, mais les élévations étaient moins fréquentes.

Les taux d'ALAT sont revenus à la normale environ 2 mois après l'arrêt du traitement par fingolimod. Chez un petit nombre de patients (2 patients sous fingolimod à 0,5 mg), qui ont vu leur taux de transaminases hépatiques s'élever à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale et qui ont continué leur traitement par fingolimod, le taux d'ALAT est revenu à la normale en approximativement 5 mois (voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique).

Cholestérol et triglycérides

Au cours de l'étude D2301, un essai de 24 mois contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, on a noté une augmentation des taux de cholestérol total et de triglycérides au cours du traitement par fingolimod à 0,5 mg de la 2e semaine au 24e mois. La

fréquence de l'hypercholestérolémie notable (> 6,21 mmol/L) s'établissait à 39,6 % dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et à 31,9 % dans le groupe placebo. La fréquence de l'hypertriglycéridémie notable (> 3,39 mmol/L) était pour sa part de 13,7 % avec fingolimod à 0,5 mg et de 7,5 % avec le placebo.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance :

Étant donné que les réactions indésirables relevées après la commercialisation du produit sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien causal entre ces réactions et l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire complet, passager et spontanément résolutif ont été signalés avec fingolimod pendant la période d'observation de 6 heures. Des manifestations tardives isolées, dont un cas d'asystole transitoire et un décès inexpliqué, sont survenues au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose de fingolimod. Bien que ces cas aient été teintés par la prise concomitante d'autres médicaments et/ou la présence d'un trouble préexistant, on ne peut exclure un lien avec fingolimod.

Infections et infestations : Un syndrome hémophagocytaire ayant connu une issue mortelle a été signalé avec un traitement par le fingolimod dans le contexte d'une infection. Le syndrome hémophagocytaire est un état rare ayant été décrit en association avec des infections et différentes maladies autoimmunes; des cas ont aussi été signalés chez des patients atteints de SEP.

Des infections causées par des agents pathogènes opportunistes, notamment viraux (p. ex., virus JC causant la leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP], virus de l'herpès simplex ou virus varicelle-zona pouvant entraîner une encéphalite, une méningite, une méningo-encéphalite et une défaillance multiviscérale), fongiques (p. ex., infection cryptococcique causant la méningite cryptococcique) et bactériens (p. ex., infection atypique à *Mycobacterium*), dont certaines ont été mortelles, ont été signalées (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

Des cas de tuberculose ont été rapportés.

Des infections par le virus du papillome humain (VPH), y compris des cas de papillome, de dysplasie, de verrues et de cancer lié au VPH, ont été signalées chez des patients traités par fingolimod après la commercialisation du produit (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Virus du papillome humain).

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris des éruptions cutanées, de l'urticaire et un œdème de Quincke à l'instauration du traitement, anémie hémolytique auto-immune.

Troubles gastro-intestinaux : nausées.

Fonction hématologique : thrombocytopénie (avec ou sans purpura).

Troubles hépatiques et biliaires : lésion hépatique.

Investigations : perte de poids.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : myalgie, arthralgie.

Troubles du système nerveux : exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du traitement par fingolimod, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, convulsions y compris un état de mal épileptique (voir 7 Mises en garde et précautions).

Néoplasmes (bénins, malins et indéterminés, y compris des kystes et des polypes) : mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome à cellules de Merkel, sarcome de Kaposi, lymphome à cellules B, lymphome à cellules T, lymphome du système nerveux central, lymphome T cutané (y compris mycose fongoïde).

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
• Antiarythmiques de classe Ia ou III Voir 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Interaction pharmacodynamiques, Médicaments qui allongent l'intervalle QTc.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions pharmacodynamiques

Agents antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs : L'administration concomitante de traitements antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs avec le fingolimod n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire. Par ailleurs, la prudence est de mise lors du remplacement d'un médicament à longue durée d'action ayant des effets immunitaires, comme le natalizumab, le tériflunomide ou la mitoxantrone, par le fingolimod (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire).

Durant les essais cliniques de phase III, l'administration concomitante d'une corticothérapie de courte durée (durée maximale de 5 jours selon le protocole) pour le traitement de poussées n'a pas augmenté le taux global d'infections chez les patients traités par le fingolimod comparativement aux patients sous placebo (voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables). Il faut rappeler au patient la possibilité d'un risque accru aux infections en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire provoqués par les corticostéroïdes.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque : Le traitement par fingolimod provoque un allongement de l'intervalle PR au cours de la première semaine de traitement ainsi qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque durant le premier mois. Compte tenu des effets additifs possibles sur la fréquence ou la conduction cardiaque, ACH-Fingolimod ne doit pas être administré en concomitance avec des antiarythmiques, des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants, dont le vérapamil ou le diltiazem, ou d'autres agents qui

peuvent abaisser la fréquence cardiaque, comme l'ivabradine, la digoxine, les inhibiteurs de la cholinestérase ou la pilocarpine. Si un traitement par ACH-Fingolimod est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (p. ex., au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 10.2 Pharmacodynamie, Fréquence et rythme cardiaques).

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc : ACH-Fingolimod peut provoquer un allongement de l'intervalle QTc au cours du premier mois de traitement (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 10.2 Pharmacodynamie, Étude approfondie sur l'intervalle QT). Fingolimod n'a pas été étudié chez des patients traités à l'aide d'agents qui allongent l'intervalle QT.

Les antiarythmiques de la classe Ia (p. ex., quinidine, disopyramide) et de la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) peuvent allonger l'intervalle QTc et ont été associés à des torsades de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie. Les patients qui prenaient de tels agents ont été exclus des essais cliniques sur la sclérose en plaques. Comme l'amorce d'un traitement par ACH-Fingolimod entraîne à la fois un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc, l'administration concomitante d'ACH-Fingolimod et d'antiarythmiques de classe Ia ou III est contre-indiquée (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Bradyarythmie).

Il faut éviter d'amorcer un traitement par ACH-Fingolimod chez un patient qui prend d'autres types de médicament allongeant l'intervalle QTc. Si l'on décide néanmoins d'entreprendre le traitement chez de tels patients, un cardiologue devra les voir au préalable pour évaluer la pertinence du traitement et déterminer les modalités de surveillance les plus adéquates à mettre en place, au moins jusqu'au lendemain.

Outre les antiarythmiques des classes Ia et III, les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes comprennent les agents énumérés comme exemples ci-dessous, sans s'y limiter. Les classes chimiques ou pharmacologiques dont certains des agents, mais pas nécessairement tous, ont provoqué un allongement de l'intervalle QTc ou une torsade de pointes figurent à la liste.

Antiarythmiques de la classe Ic (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/ tétracycliques, notamment amitriptyline, imipramine, maprotiline); opiacés (p. ex., méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); quinolones (p. ex., ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); dérivés azolés (p. ex., kétoconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs 5-HT3 (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib); inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs β2-adrénergiques (p. ex., salmétérol).

Il faut consulter les sources de renseignements les plus récentes pour être au fait des médicaments allongeant l'intervalle QT ou QTc qui viennent d'être homologués et des médicaments moins récents pour lesquels cet effet vient d'être déterminé.

Vaccins : Durant le traitement par ACH-Fingolimod et pendant une période pouvant aller jusqu'à 2 mois après l'arrêt de celui-ci, la vaccination peut être moins efficace qu'en temps normal. L'administration de vaccins vivants atténués pourrait également poser un risque d'infection et devrait par conséquent être évitée pendant le traitement par ACH-Fingolimod et au cours des 2 mois suivant la fin de celui-ci (voir 7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire, Vaccination).

Interactions pharmacocinétiques

Le fingolimod est principalement éliminé par l'isoenzyme 4F2 du cytochrome P450 (CYP), la CYP4F2, chez l'humain, et peut-être aussi par d'autres isoenzymes 4F du CYP. Des études in vitro réalisées sur des hépatocytes indiquent que la CYP3A4 peut intervenir dans la biotransformation du fingolimod par suite d'une forte induction.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé d'inhiber le métabolisme de comédicaments

Dans le cadre d'études d'inhibition in vitro menées sur des microsomes de foie humain provenant de plusieurs donneurs et de certains substrats métaboliques, on a constaté que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé n'inhibent que faiblement, voire pas du tout, l'activité des enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et CYP4A9/11 [fingolimod seulement]). Il est donc peu probable que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé réduisent la clairance des médicaments qui sont essentiellement métabolisés par les principales isoenzymes du CYP.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé d'induire leur propre métabolisme ou celui d'un comédicament

On a évalué la capacité du fingolimod à induire l'ARNm des isoenzymes humaines CYP3A4, CYP1A2 ou CYP4F2 et de la protéine MDR1 (P-gp ou glycoprotéine P) ainsi que l'activité des isoenzymes humaines CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP4F2 dans des hépatocytes humains en culture primaire. Le fingolimod n'a pas entraîné l'induction de l'ARNm ni de l'activité de la protéine MDR1 et des diverses isoenzymes du CYP par rapport à l'excipient témoin. On ne s'attend donc pas à ce qu'il y ait d'induction d'importance clinique des enzymes CYP évaluées ou de la MDR1 (P-gp) par le fingolimod administré aux concentrations thérapeutiques. Les expériences in vitro n'ont pas mis en évidence d'induction des isoenzymes du CYP par le fingolimod phosphorylé.

Capacité du fingolimod et du fingolimod phosphorylé à inhiber le transport actif de comédicaments

D'après les données in vitro, on ne croit pas que le fingolimod et le fingolimod phosphorylé inhibent le captage des comédicaments et/ou des agents biologiques transportés par les polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 **(**OATP1B1 et OATP1B3) et le polypeptide co-transporteur de sodium/taurocholate (NTCP). De même, il est peu probable qu'ils inhibent les efflux des comédicaments et/ou des agents biologiques transportés par la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), la protéine associée à la multirésistance médicamenteuse (MRP2) et la P-gp aux

concentrations thérapeutiques.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux (éthinylestradiol et lévonorgestrel)	EC	L'administration concomitante de fingolimod et d'un contraceptif oral à l'état d'équilibre n'a pas eu pour effet de modifier l'exposition au contraceptif oral. L'exposition au fingolimod et au fingolimod phosphorylé était conforme à celle ayant été observée lors d'études antérieures.	Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer les interactions entre le fingolimod et les contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, mais on ne s'attend pas à ce que l'exposition à ces derniers soit modifiée en cas d'administration concomitante de fingolimod.
Cyclosporine	EC	La pharmacocinétique d'une dose unique de fingolimod n'a pas été modifiée durant l'administration concomitante de cyclosporine à l'état d'équilibre, pas plus que la pharmacocinétique de la cyclosporine (substrat de la CYP3A4) à l'état d'équilibre n'a été modifiée par l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses (28 jours) de fingolimod.	Ces données portent à croire que le fingolimod n'est pas susceptible de réduire ou d'augmenter la clairance des médicaments qui sont principalement éliminés par la CYP3A4 et que l'inhibition de la CYP3A4 est peu susceptible de réduire la clairance du fingolimod. La puissante inhibition des transporteurs P-gp, MRP2 et OATP1B1 n'influe pas sur le devenir du fingolimod.
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante de kétoconazole à 200 mg 2 fois par jour, à l'état	L'effet de l'administration concomitante prolongée du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A et de

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		d'équilibre, et d'une dose unique de fingolimod à 5 mg a entraîné une augmentation de 1,7 fois de l'aire sous la courbe (ASC) du fingolimod et du fingolimod phosphorylé imputable à l'inhibition de la CYP4F2 par le kétoconazole.	la CYP4F2, sur la pharmacocinétique du fingolimod n'a pas été étudié durant cette étude. Par conséquent, il faut user de prudence durant l'administration concomitante prolongée de fingolimod et de kétoconazole à action systémique, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, car le risque d'effets indésirables peut être augmenté.
Isoprotérénol et atropine	EC	L'exposition à une dose unique de fingolimod et au fingolimod phosphorylé n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'isoprotérénol ou d'atropine.	
Carbamazépine	É	L'administration concomitante de carbamazépine à 600 mg 2 fois par jour, à l'état d'équilibre, et d'une dose unique de 2 mg de fingolimod a entraîné une diminution d'environ 40 % des ASC du fingolimod et du fingolimod phosphorylé.	On ignore quelle est la portée clinique de cette diminution; cela dit, on sait que l'administration concomitante de carbamazépine et de fingolimod peut réduire l'efficacité du traitement par le fingolimod.
Aténolol et diltiazem	EC	L'administration concomitante d'aténolol à 50 mg/jour, à l'état d'équilibre, et d'une seule dose de fingolimod à 5 mg a entraîné une baisse additionnelle de 15 % de la	Compte tenu des effets additifs possibles de ces agents sur la fréquence cardiaque ou la conduction cardiaque, fingolimod ne doit pas être administré avec des médicaments qui

[Nom propre/nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		fréquence cardiaque à l'instauration du traitement par le fingolimod, un effet qui n'a pas été observé après administration concomitante de diltiazem à 240 mg/jour, à l'état d'équilibre.	ralentissent la fréquence cardiaque. Si un traitement par fingolimod est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (voir 7 Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

ACH-Fingolimod peut être pris avec ou sans nourriture (voir 4 Posologie et administration et 10.3 Pharmacocinétique, Absorption).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Comme le fingolimod réduit le nombre de lymphocytes circulants en les redistribuant dans les organes lymphoïdes secondaires, le nombre de lymphocytes circulant dans le sang périphérique ne peut pas servir à évaluer les sous-populations lymphocytaires chez les patients traités par ACH-Fingolimod.

En raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants, il faut prélever plus de sang qu'en temps normal pour les épreuves de laboratoire nécessitant l'utilisation de cellules mononucléaires circulantes.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La sphingosine kinase transforme le fingolimod en un métabolite actif, le fingolimod phosphorylé. Le fingolimod phosphorylé se lie avec une grande affinité aux récepteurs 1, 3, 4 et 5 de la sphingosine-1-phosphate (S1P). La liaison du fingolimod phosphorylé aux récepteurs de la S1P situés sur les lymphocytes induit une régulation négative des récepteurs de la S1P et

empêche les lymphocytes de sortir des ganglions lymphatiques, ce qui fait diminuer le nombre de lymphocytes présents dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel le fingolimod exerce ses effets thérapeutiques dans la sclérose en plaques demeure inconnu, mais il pourrait mettre en jeu la diminution de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central.

10.2 Pharmacodynamie

Système immunitaire

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang. Dans une étude au cours de laquelle 12 sujets ont reçu fingolimod à raison de 0,5 mg par jour durant 28 jours, le nombre moyen de lymphocytes a diminué pour s'établir à environ 70 % de la valeur initiale dans les 4 heures qui ont suivi l'administration de la première dose et à environ 50 % dans les 8 premières heures. Avec la poursuite du traitement quotidien, le nombre de lymphocytes a continué de décroître pendant 2 semaines pour atteindre le nadir qui est d'environ 500 cellules / mcL, soit approximativement 30 % de la valeur initiale. La diminution du nombre de lymphocytes se maintient lors d'une administration quotidienne prolongée.

Au cours de l'essai clinique de 2 ans contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques, au cours duquel 425 patients ont été traités par fingolimod à 0,5 mg et 418, par un placebo, 18 % des patients qui ont reçu le fingolimod ont atteint un nadir inférieur à 200 cellules / mcL, à au moins une occasion. Environ 4 % des patients sous fingolimod à 0,5 mg ont présenté une numération des lymphocytes inférieure à 200 cellules / mcL, lors d'au moins deux dosages consécutifs réalisés à environ 3 mois d'intervalle. Chez la majorité de ces patients, le nombre de lymphocytes est demeuré à ce niveau durant au moins 180 jours. En présence d'une numération lymphocytaire confirmée se situant sous la barre des 200 cellules / mcL, le traitement était interrompu, et on procédait à une surveillance fréquente des taux jusqu'à ce qu'ils reviennent à 600 cellules / mcL.

L'augmentation du nombre de lymphocytes périphériques devient manifeste quelques jours après l'arrêt du traitement par le fingolimod. Comme il faut jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod pour que le fingolimod soit éliminé de l'organisme (voir 10.3 Pharmacocinétique), le retour de la numération des lymphocytes périphériques à sa valeur initiale s'effectue de façon graduelle. Chez les patients atteints de sclérose en plaques qui ont participé aux essais cliniques et pour lesquels on possédait les résultats des numérations lymphocytaires effectuées à la fin du traitement et au cours des 3 mois qui ont suivi, le nombre de lymphocytes est revenu à la normale dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement. Le rétablissement des numérations lymphocytaires en plus de 3 mois était peu courant et montrait une corrélation possible avec les doses plus élevées de fingolimod, la survenue de numérations des lymphocytes < 0,2 x 10^9/L en cours de traitement et une exposition prolongée au fingolimod.

Le traitement de longue durée par le fingolimod entraîne une légère diminution du nombre de neutrophiles, qui s'établit à environ 80 % de la valeur initiale. Le fingolimod n'a aucun effet sur les monocytes.

Effet sur la réponse des anticorps. Au cours du traitement par fingolimod à 0,5 mg, la réponse immunologique est diminuée. L'immunogénicité de la KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin* ou

« hémocyanine de patelle ») et l'immunisation au moyen du vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPV-23) ont été évaluées à l'aide du dosage des titres d'IgM et d'IgG lors d'une étude contrôlée par placebo à répartition aléatoire menée à l'état d'équilibre chez des volontaires sains. Comparativement au placebo, les titres d'anticorps IgM anti-KLH et anti-PPV étaient diminués de 91 % et de 25 %, respectivement, chez les sujets qui avaient reçu fingolimod à 0,5 mg. De manière similaire, dans le cas des titres d'anticorps IgG anti-KLH et anti-PPV, ces diminutions s'établissaient respectivement à 45 % et à 50 %, chez les sujets qui avaient reçu fingolimod à 0,5 mg comparativement au placebo. Avec fingolimod à 0,5 mg, le taux de patients ayant présenté une réponse, établi en fonction du nombre de sujets présentant une multiplication par > 4 des titres d'IgG anti-KLH, était comparable à celui obtenu avec le placebo et 25 % plus faible dans le cas des titres d'IgG anti-PPV-23. De même, le nombre de sujets qui ont présenté une multiplication par > 4 des titres d'IgM anti-KLH et anti-PPV-23 était inférieur de 75 % et de 40%, respectivement, par rapport à ce qu'on a observé avec le placebo. La capacité de déclencher une réaction d'hypersensibilité cutanée retardée à *Candida* et à l'anatoxine tétanique était diminuée d'environ 30 % chez les sujets sous fingolimod à 0,5 mg par jour comparativement aux patients sous placebo. Les réponses immunologiques étaient encore davantage diminuées lors de l'administration du fingolimod à 1,25 mg (dose supérieure à la dose recommandée pour le traitement de la sclérose en plaques).

Dans la deuxième étude, l'immunogénicité du vaccin saisonnier contre la grippe de l'hémisphère Nord et du vaccin contenant l'anatoxine tétanique a été évaluée. Dans le cadre de cette étude contrôlée par placebo à répartition aléatoire de 12 semaines menée à l'état d'équilibre, fingolimod à 0,5 mg était administré à des patients adultes atteints de sclérose en plaques (n = 136). Le taux de réponse 3 semaines après la vaccination, définie comme une séroconversion ou une multiplication par ≥ 4 du nombre d'anticorps dirigés contre au moins 1 des 3 souches d'influenza, était de 54% dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et de 85% dans le groupe placebo. Le taux de réponse 3 semaines après la vaccination, définie comme une séroconversion ou une multiplication par ≥ 4 du nombre d'anticorps dirigés contre l'anatoxine tétanique, était de 40% dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et de 61% dans le groupe placebo.

Fréquence et rythme cardiaques

Le fingolimod cause un allongement réversible de l'intervalle PR et une réduction de la fréquence cardiaque au début du traitement (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). La diminution de la fréquence cardiaque est maximale dans les 6 heures après la prise de la première dose, et 70 % de l'effet chronotrope négatif est atteint le premier jour. La fréquence cardiaque revient progressivement à sa valeur initiale après 1 mois de traitement prolongé.

Les réponses autonomes du cœur, y compris la variation diurne de la fréquence cardiaque et la réponse à l'exercice, ne sont pas modifiées par le fingolimod.

Au début du traitement par le fingolimod, il y a augmentation du nombre d'extrasystoles auriculaires, mais pas d'augmentation de la fréquence des cas de fibrillation ou de flutter auriculaire, d'arythmie ventriculaire ou d'ectopie. Le traitement par le fingolimod n'est pas associé à une diminution du débit cardiaque.

La diminution de la fréquence cardiaque provoquée par le fingolimod est réversible avec l'atropine, l'isoprotérénol (isoprénaline) ou le salmétérol.

Étude approfondie sur l'intervalle QT

Dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo menée à double insu avec groupes parallèles, des volontaires sains ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo (n = 55), le fingolimod à 1,25 mg (n = 53) ou le fingolimod à 2,5 mg (n = 61) pendant 7 jours. On a procédé à l'administration d'une dose d'attaque afin d'atteindre l'état d'équilibre plus rapidement qu'à l'ordinaire. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée. Une série d'électrocardiogrammes a été réalisée durant 12 heures au début de l'étude et le 7^{e} jour du traitement. Le fingolimod a été associé à un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QTc à toutes les mesures réalisées le 7^{e} jour, qui a atteint un maximum de 10,9 ms (IC à 90 % : 7,88-13,91) 6 heures après l'administration dans le groupe traité par le fingolimod à 1,25 mg et de 11,1 ms (IC à 90 % : 7,56-14,62) au même moment dans le groupe traité par le fingolimod à 2,5 mg.

Tension artérielle

L'administration en aiguë par le fingolimod a entraîné une diminution statistiquement significative des tensions artérielles systolique et diastolique en position debout le premier jour du traitement, de 2 à 14 heures après l'administration du médicament. La baisse maximale s'établissait à - 9,5 mmHg (systolique) et à -7,6 mmHg (diastolique) 6 heures après la prise du médicament dans le groupe traité par le fingolimod à 1,25 mg. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée.

L'administration prolongée a provoqué une hausse des tensions artérielles systolique et diastolique significative sur le plan statistique le 28^{e} jour (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Tension artérielle).

Fonction respiratoire

L'administration de doses uniques de fingolimod égales ou supérieures à 5 mg (10 fois la dose recommandée) est associée à une augmentation de la résistance des voies aériennes proportionnelle à la dose. Au cours d'une étude de 14 jours sur l'administration de fingolimod à raison de 0,5 mg, de 1,25 mg ou de 5 mg par jour, le médicament n'a pas été associé à une altération de l'oxygénation, ni à une désaturation en oxygène à l'effort, ni même à une augmentation de la réactivité des voies aériennes à la méthacholine. Les sujets qui ont reçu le traitement par le fingolimod présentaient une réponse normale aux bronchodilatateurs de la classe des bêta-agonistes.

Lors d'une étude contrôlée par placebo menée auprès de sujets atteints d'asthme modéré, mais non de sclérose en plaques, à qui on a administré du fingolimod aux doses de 0,5 mg, de 1,25 mg et de 2,5 mg ou un placebo durant 10 jours (n = 9 sujets par groupe), une réduction significative de 10 % de l'aire moyenne sous la courbe de l'effet en fonction du temps sur le VEMS, après des délais égaux et correction en fonction des valeurs de départ, a été observée de 0 à 6 heures après l'administration du fingolimod au jour 10 chez les patients qui ont reçu la

dose de 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée). Cependant, les variations du VEMS dans les groupes ayant reçu le fingolimod à 0,5 mg et à 2,5 mg n'étaient pas statistiquement différentes de celles observées dans le groupe placebo. Le fingolimod à 1,25 mg a néanmoins multiplié par 5 l'utilisation de bêta-agonistes à courte durée d'action de secours. Leur emploi a été 2 fois supérieur (augmentation non significative sur le plan statistique) dans le groupe fingolimod à 0,5 mg.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de fingolimod à 0,5 mg après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre

		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ASC_{0-24h} (ng.h/mL)
Fingolimod	Dose unique	0.42	12	7.84
	État d'équilibre	3.66	12	76.1
Fingolimod phosphorylé	Dose unique	0.45	6	6.1
	État d'équilibre	1.81	6	33.1

Les valeurs représentent les moyennes, sauf dans le cas du Tmax (médiane).

Absorption

L'absorption du fingolimod est lente (Tmax de 12 à 16 heures) et importante (≥ 85 %, selon la quantité de substance radioactive excrétée dans l'urine et la quantité de métabolites excrétés dans les fèces extrapolées à l'infini). Après l'administration par voie orale, la biodisponibilité apparente absolue est de 93 %.

L'ingestion de nourriture ne modifie pas la Cmax, ni l'exposition (ASC), du fingolimod ou du fingolimod phosphorylé. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est accru lorsque ACH-Fingolimod est pris avec des aliments. ACH-Fingolimod peut être pris avec ou sans nourriture (voir 4 Posologie et administration).

Les concentrations sanguines à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de 1 à 2 mois d'administration du médicament 1 fois par jour et sont environ 10 fois supérieures à la concentration atteinte après la première dose.

Distribution

Le fingolimod se distribue largement dans les globules rouges, à une fraction de 86 % dans ces derniers. La fraction de fingolimod phosphorylé dans les globules rouges est moindre (< 17 %). Le fingolimod et le fingolimod phosphorylé sont fortement liés aux protéines (> 99,7 %). La liaison du fingolimod et du fingolimod phosphorylé aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale.

Le fingolimod se distribue de manière importante dans les tissus de l'organisme, son volume de distribution étant d'environ 1200 ± 260 L.

Métabolisme

Chez l'humain, la biotransformation du fingolimod s'effectue au moyen de trois mécanismes principaux : 1) phosphorylation stéréosélective réversible en l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé, 2) biotransformation oxydative catalysée principalement par la CYP4F2 et possiblement par d'autres isoenzymes 4F du CYP, puis dégradation ressemblant à celle des acides gras en métabolites inactifs et 3) formation de céramides non polaires pharmacologiquement inactifs analogues au fingolimod.

Après l'administration d'une dose unique de fingolimod marqué au ^{14}C, les principaux composés liés au fingolimod trouvés dans le sang, selon leur contribution à l'ASC jusqu'à 816 heures après l'administration de l'ensemble des composés radiomarqués, ont été le fingolimod (23,3 %), le fingolimod phosphorylé (10,3 %) et des métabolites inactifs (métabolite acide carboxylique M3 [8,3 %], métabolite céramide M29 [8,9 %] et métabolite céramide M30 [7,3 %]).

Élimination

La clairance sanguine du fingolimod est de 6,3 ± 2,3 L/h, et sa demi-vie apparente moyenne (t1/2) est de 6 à 9 jours. Les concentrations sanguines de fingolimod phosphorylé diminuent parallèlement à celles du fingolimod durant la phase terminale; les deux substances ont une demi-vie similaire.

Après l'administration par voie orale, environ 81 % de la dose est excrétée lentement dans l'urine sous forme de métabolites inactifs. Le fingolimod et le fingolimod phosphorylé ne sont pas excrétés intacts dans l'urine, mais ils sont les principaux composés retrouvés dans les fèces en des quantités qui représentent moins de 2,5 % de la dose chacun. Après 34 jours, 89 % de la dose administrée est récupérée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** ACH-Fingolimod n'est pas indiqué chez les enfants.
- **Personnes âgées :** En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans et plus ayant participé aux études cliniques sur fingolimod, il est impossible de déterminer si l'innocuité et l'efficacité de fingolimod sont différentes chez les personnes âgées par rapport aux patients jeunes. En raison de la fréquence accrue des altérations des fonctions hépatique, rénale, immunitaire, respiratoire et cardiovasculaire ainsi que des affections et des traitements concomitants par des médicaments dans cette population, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'ACH-Fingolimod, et une surveillance accrue ou plus fréquente du patient âgé de 65 ans et plus peut être nécessaire.
- **Sexe :** Le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du fingolimod et du fingolimod phosphorylé.
- **Origine ethnique** Les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du fingolimod et du fingolimod phosphorylé n'ont pas d'importance clinique.
- **Insuffisance hépatique :** On a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de fingolimod (1 ou 5 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée

ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh); la Cmax du fingolimod était la même que chez des sujets sains, mais l'ASC était plus élevée de 12 %, de 44 % et de 103 %, respectivement dans les cas légers, modérés et graves. La demi-vie d'élimination apparente est normale dans les cas d'insuffisance hépatique légère, mais prolongée de 49 à 50 % dans les cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Le retour à la normale du nombre de lymphocytes était approximativement 4 fois plus lent chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique grave que chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. ACH-Fingolimod est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; voir 2 Contre-indications). ACH-Fingolimod doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). On ignore si les patients ayant une insuffisance hépatique sont exposés à un risque accru d'obtenir des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique ou encore de présenter des lésions hépatiques de gravité accrue ou d'autres effets indésirables durant le traitement par ACH-Fingolimod.

- **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale grave accroît la Cmax et l'ASC du fingolimod de 32 % et de 43 %, respectivement, et celles du fingolimod phosphorylé, de 25 % et de 14 %, respectivement. La demi-vie d'élimination apparente est inchangée pour les deux paramètres d'analyse. L'exposition aux métabolites du fingolimod a connu une augmentation marquée, se traduisant par une multiplication par 14 de l'ASC du métabolite M3. Comme la toxicité de ce métabolite n'a pas été caractérisée de façon exhaustive, la portée clinique d'une telle augmentation de l'exposition demeure inconnue.

  Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'ACH-Fingolimod chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave.

  La pharmacocinétique du fingolimod et de ses métabolites n'a pas été étudiée chez les sujets qui présentent une insuffisance rénale légère ou modérée.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver ACH-Fingolimod à une température variant entre 15 et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

Garder ACH-Fingolimod hors de la portée et de la vue des enfants.

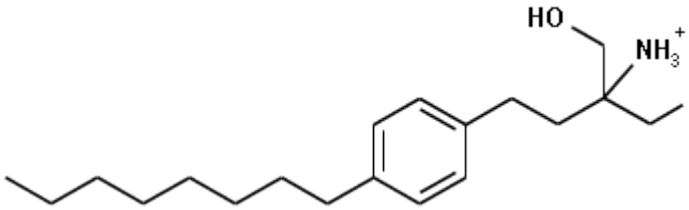
12 Instructions particulières de manipulation

Sans objet.

Partie 2 : Renseignements pharmaceutiques

13 Renseignemnets pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Chlorhydrate de fingolimod
Nom chimique :	chlorhydrate de 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl] propane-1,3-diol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$ 343,93 g/mol
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques :	Description : Poudre blanche à pratiquement blanche Solubilité : Très soluble dans l'eau. pH : Le pH de la solution à 1 % dans l'eau entre 22 et 25 °C est de 4,0.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

En monothérapie pour le traitement des adultes atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques

Tableau 5 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients adultes dans les essais cliniques sur la sclérose en plaques rémittente

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude D2301 (FREEDOMS)	Essai à double insu, contrôlé par placebo et avec répartition aléatoire	Fingolimod à 0,5 mg ou à 1,25 mg, ou placebo, 1 fois par jour (voie orale) Étude de 2 ans.	Fingolimod à 0,5 mg : n = 425 Fingolimod à 1,25 mg : n = 429 Placebo : n = 418	37,1 (17 à 55 ans)	Hommes : 30,1 % Femmes : 69,9 %

Étude D2302 (TRANSFORMS)	Essai à double insu, contrôlé par un agent actif (interféron bêta-1a à 30 µg, par voie i.m., 1 fois par semaine [Avonex]) avec répartition aléatoire et double placebo	Fingolimod à 0,5 mg ou à 1,25 mg (voie orale), ou Avonex à 30 µg, 1 fois par semaine (voie i.m.) Étude de 1 an	Fingolimod à 0,5 mg : n = 429 Fingolimod à 1,25 mg : n = 420 Avonex : n = 431	36,2 (18 à 55 ans)	Hommes : 32,7 % Femmes : 67,3 %

L'efficacité de fingolimod a été démontrée dans le cadre de deux études durant lesquelles les doses de 0,5 mg et de 1,25 mg 1 fois par jour de fingolimod ont été évaluées chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques rémittente. Les deux études comprenaient des patients qui avaient subi au moins 2 poussées cliniques au cours des 2 années qui précédaient la répartition aléatoire, ou au moins 1 poussée clinique au cours de l'année qui précédait la répartition aléatoire, et dont le score à l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) se situait entre 0 et 5,5.

Étude D2301 (FREEDOMS)

L'étude FREEDOMS est un essai de phase III à double insu, contrôlé par placebo, avec répartition aléatoire, d'une durée de 2 ans, qui a été mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques rémittente, qui n'avaient pas reçu d'interféron bêta ni d'acétate de glatiramère au cours des 3 mois précédents et qui n'avaient pas reçu de natalizumab au cours des 6 mois précédents. Des examens neurologiques ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les trois mois, ainsi qu'au moment où une poussée était soupçonnée. Des examens d'IRM ont été effectués au moment de la visite de sélection ainsi qu'aux 6^{e}, 12^{e} et 24^{e} mois. Le paramètre principal était le taux annualisé des poussées.

L'âge médian était de 37 ans, la durée médiane de la maladie était de 6,7 ans et le score médian sur l'échelle EDSS au début de l'étude était de 2,0. Environ 40 % des patients avaient déjà reçu d'autres traitements de fond avant d'être admis à l'étude, l'interféron bêta étant le traitement antérieur le plus couramment utilisé (par 29 % de l'ensemble des patients). Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : fingolimod à 0,5 mg (n = 425), fingolimod à 1,25 mg (n =429) ou placebo (n = 418). Ils ont reçu leur traitement pendant une période pouvant atteindre 24 mois. La durée médiane du traitement a été de 717 jours pour la dose de 0,5 mg, de 715 jours pour la dose de 1,25 mg et de 718,5 jours pour le placebo.

Étude D2302 (TRANSFORMS)

L'étude TRANSFORMS est un essai de phase III à double insu, contrôlé par agent actif (interféron bêta-1a), avec répartition aléatoire et double placebo, d'une durée de 1 an qui a été

mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques rémittente, qui n'avaient pas reçu de natalizumab au cours des 6 mois précédents. Les patients pouvaient cependant avoir suivi un traitement par l'interféron bêta ou l'acétate de glatiramère jusqu'au moment de la répartition aléatoire.

Des examens neurologiques ont été effectués lors de la visite de sélection, puis tous les 3 mois, ainsi qu'au moment où une poussée était soupçonnée. Des examens d'IRM ont été effectués au moment de la visite de sélection ainsi qu'au 12e mois. Le paramètre principal était le taux annualisé des poussées.

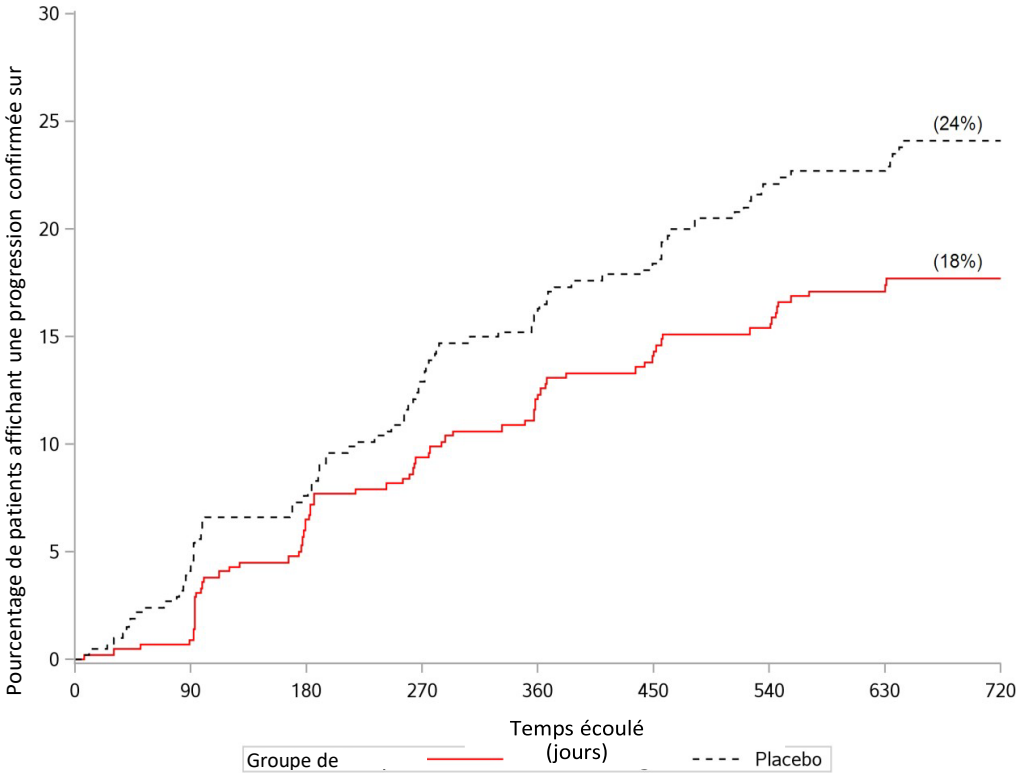
L'âge médian était de 36 ans, la durée médiane de la maladie était de 5,9 ans et le score médian sur l'échelle EDSS au début de l'étude était de 2,0. Environ 57 % des patients avaient déjà reçu d'autres traitements de fond avant d'être admis à l'étude, l'interféron bêta étant le traitement antérieur le plus couramment utilisé (par 49 % de l'ensemble des patients). Les patients ont été répartis de manière aléatoire dans l'un des groupes suivants : fingolimod à 0,5 mg (n = 429), fingolimod à 1,25 mg (n = 420) ou interféron bêta-1a à 30 µg par voie intramusculaire 1 fois par semaine (n = 431). Ils ont reçu leur traitement pendant une période pouvant atteindre 12 mois. La durée médiane du traitement a été de 365 jours pour la dose de 0,5 mg, de 364 jours pour la dose de 1,25 mg et de 361 jours pour l'interféron bêta-1a.

Tableau 6 - Résultats de l'étude FREEDOMS sur la sclérose en plaques rémittente

	Fingolimod à 0,5 mg N = 425	**Placebo N = 418**	**Valeur *p***
Principal paramètre			
Taux annualisé des poussées†	0,18	0,40	< 0,001
Paramètre secondaire d'importance			
Estimation du pourcentage (erreur type) de patients sans progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois au 24e mois, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier	82,3 (1,89)	75,9 (2,17)	0,026
Rapport des risques instantanés de la progression de l'incapacité (IC à 95 %)	0,70 (0,52; 0,96)		0,024

† Établie en fonction des poussées confirmées. La poussée était définie comme la présence de symptômes neurologiques combinée à une augmentation de > 0,5 point du score total à l'échelle EDSS ou à une augmentation de 1 point à chacun des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels ou encore à une augmentation de 2 points à l'un des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels (à l'exclusion des scores relatifs aux systèmes fonctionnels du cerveau et des intestins et de la vessie). La valeur de p a été établie par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du groupe de pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.

Figure 1 Temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois – Étude D2301 (population en intention de traiter)



p = 0,026 pour Fimgolimod vs le placebo.

Le paramètre principal de l'étude, soit le taux annualisé des poussées, était significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod que chez les patients qui ont reçu le placebo, la réduction relative des poussées étant de 54 % chez les patients du groupe fingolimod à 0,5 mg (voir le Tableau 6). Le paramètre secondaire d'importance était le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois, mesurée par une augmentation de 1 point sur l'échelle EDSS, par rapport au score initial (augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial sur l'échelle EDSS était de 5,5) maintenue pendant 3 mois. Le temps écoulé avant la progression de l'incapacité maintenue pendant 3 mois était significativement plus long chez les patients traités par fingolimod que chez les patients qui prenaient le placebo (voir le Tableau 6 et la Figure 1). La dose de 1,25 mg n'a procuré aucun bienfait additionnel par rapport à la dose de 0,5 mg.

Les paramètres secondaires relatifs à l'IRM comprenaient le nombre de nouvelles lésions en T2, le nombre de lésions en T2 qui ont augmenté de volume (lésions évolutives), le nombre de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium et le taux d'atrophie cérébrale. En 24 mois de traitement, le nombre moyen de lésions évolutives en T2 était de 2,5 chez les patients traités par fingolimod à 0,5 mg et de 9,8 chez les patients sous placebo (p < 0,001), ce qui représente une réduction relative de 74 %. Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 24 mois était de 0,2 dans le groupe fingolimod comparativement à 1,1 dans le groupe placebo (p < 0,001), soit une réduction relative de 81 %. Le taux d'atrophie cérébrale (pourcentage moyen

de changement du volume total du cerveau) sur 24 mois était moindre lors du traitement par fingolimod (-0,8 %) qu'avec la prise du placebo (-1,3 %) (p < 0,001). Les variations du volume cérébral étaient également significatives à 6 et à 12 mois.

Tableau 7 – Résultats de l'étude TRANSFORMS sur la sclérose en plaques rémittente

	Fingolimod à 0,5 mg N = 429	**Interféron bêta-1a à 30 µg N = 431**	**Valeur *p***
Paramètre principal			
Taux annualisé des poussées[1]	0,16	0,33	< 0,001
Paramètres secondaires d'importance			
IRM			
Nombre moyen (médiane) de nouvelles lésions en T2 ou de lésions qui ont augmenté de volume sur 12 mois[2]	1,6 (0)	2,6 (1,0)	0,002
Progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois			
Estimation du pourcentage (erreur type) de patients sans progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois au 12e mois, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier	94,1 (1,25)	92,1 (1,33)	0,24
Rapport des risques instantanés de la progression de l'incapacité (IC à 95 %)	0,71 (de 0,42 à 1,21)		0,21

[1] Établie en fonction des poussées confirmées. La poussée était définie comme la présence de symptômes neurologiques combinée à une augmentation de > 0,5 point du score total à l'échelle EDSS ou à une augmentation de 1 point à chacun des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels ou encore à une augmentation de 2 points à l'un des deux scores de l'EDSS portant sur les systèmes fonctionnels (à l'exclusion des scores relatifs aux systèmes fonctionnels du cerveau et des intestins et de la vessie). La valeur de p a été établie par régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du groupe de pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.
[2] Analyse statistique réalisée au moyen d'une régression binomiale négative avec correction en fonction du traitement, du pays, du nombre de poussées au cours des 2 années précédentes et du score initial à l'échelle EDSS.

Le taux annualisé des poussées était significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod que chez les patients qui ont reçu de l'interféron bêta-1a, une réduction relative de 52 % ayant été observée chez les patients traités par fingolimod (voir le Tableau 7). La dose de 1,25 mg n'a procuré aucun bienfait additionnel par rapport à la dose de 0,5 mg.

Les paramètres secondaires d'importance étaient le nombre de lésions en T2 qui sont apparues ou ont augmenté de volume et le temps écoulé avant une progression de l'incapacité confirmée sur une période de 3 mois, mesurée par une augmentation d'au moins 1 point sur l'échelle

EDSS, par rapport au score initial (augmentation de 0,5 point chez les patients dont le score initial sur l'échelle EDSS était de 5,5) maintenue pendant 3 mois. Le nombre de lésions en T2 qui sont apparues ou ont augmenté de volume était significativement plus faible chez les patients sous fingolimod que chez les patients sous interféron bêta-1a. Il n'y avait pas de différence significative entre fingolimod et l'interféron bêta-1a, après un an, quant au temps écoulé avant la progression de l'incapacité confirmée sur 3 mois (voir le Tableau 7). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre la dose de 0,5 mg et celle de 1,25 mg pour les divers paramètres.

Les autres paramètres secondaires comportaient la proportion de patients n'ayant pas eu de poussée, le nombre de lésions en T1 rehaussées au gadolinium et le taux d'atrophie cérébrale. La proportion de patients n'ayant pas eu de poussée après 12 mois s'établissait à 83 % dans le groupe fingolimod à 0,5 mg et à 70 % dans le groupe interféron bêta-1a ($p < 0,001$). Le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium à 12 mois était de 0,2 pour fingolimod par rapport à 0,5 pour l'interféron bêta-1a ($p < 0,001$), soit une réduction relative de 60 %. Le taux d'atrophie cérébrale (pourcentage moyen de changement du volume total du cerveau) sur 12 mois était moindre lors du traitement par fingolimod (-0,3 %) qu'avec la prise de l'interféron bêta-1a (-0,5 %) ($p < 0,001$).

Les résultats groupés des études D2301 et D2302 ont révélé une réduction constante du taux annualisé des poussées avec le fingolimod par rapport à ce qui a été constaté avec l'agent de comparaison dans les sous-groupes définis par le sexe, l'âge, les traitements antérieurs contre la sclérose en plaques, l'activité de la maladie et le degré initial d'incapacité.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique, double insu, parallèle des capsules ACH-Fingolimod 0,5 mg (Accord Healthcare Inc.) et des capsules de ^{Pr}GILENYA^{MD} 0,5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez des sujets sains, adultes, masculins volontaires à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 48 sujets qui ont terminé les deux périodes d'étude et qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 8 – Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Fingolimod (3×0.5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
AUC_{0-72} (pg·h / mL)	70621,9 72317,5 (22,7)	72967,1 74034,2 (17,7)	96,8	87,9 – 106,6
C_{max} (pg / mL)	1300,7 1326,9 (20,4)	1301,7 1321,4 (18,0)	99,9	91,1 – 109,6

T_{max} [3] (h)	13,0 (9,0 – 36,0)	13,0 (9,0 – 34,0)		

1ACH-Fingolimod (fingolimod, sous forme de chlorhydrate de fingolimod), capsules à 0.5 mg (Accord Healthcare Inc.)
2 [Pr]GILENYA[MD] (fingolimod, sous forme de chlorhydrate de fingolimod), capsules à 0.5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
3 Exprimé sous forme de médiane (min-max) seulement.

À cause de la longue demi-vie d'élimination du fingolimod, AUC_I and $T_{1/2}$ n'ont pas été précisément calculés à partir des résultats obtenus de l'étude.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 Toxicologie non clinique

Pharmacologie de l'innocuité

On a noté une légère inhibition du gène hERG (25 % ou 18 %) à la limite de solubilité du fingolimod ou de l'énantiomère S pharmacologiquement actif (0,5 mcM ou 0,4 mcM) dans des cellules HEK293 ayant fait l'objet d'une transfection stable.

Dans un modèle de cœur de lapin perfusé de Langendorff, le fingolimod phosphorylé a allongé le cycle et diminué la perfusion coronarienne aux concentrations cibles, à savoir de 10 à 100 nM.

Administré par voie orale à raison de 10 mg/kg, le fingolimod a significativement diminué la fréquence cardiaque et augmenté les tensions artérielles systolique et diastolique chez des macaques de Buffon mâles conscients et pouvant se mouvoir librement.

Chez le cobaye anesthésié, l'administration par voie intraveineuse (i.v.) de doses de 0,01 et de 0,1 mg/kg de l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé a ralenti la fréquence cardiaque, diminué la tension artérielle, allongé l'intervalle PR et provoqué une arythmie sinusale. Comme la toxine coquelucheuse a inhibé la diminution de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle PR provoqués par l'énantiomère S du fingolimod phosphorylé, un récepteur S1P couplé à la protéine Gαi/o pourrait être en cause.

Chez le rat sous anesthésie, le fingolimod phosphorylé administré par voie i.v. a diminué la fréquence cardiaque et provoqué une arythmie sinusale à la dose de 0,3 mg/kg, allongé l'intervalle PR et diminué le volume courant à des doses supérieures à 0,03 mg/kg, et diminué la ventilation-minute à la dose de 0,03 mg/kg. La toxine coquelucheuse a inhibé la diminution de la fréquence cardiaque, l'allongement de l'intervalle PR, le bloc auriculo-ventriculaire (AV) et la diminution du volume courant provoqués par le fingolimod phosphorylé.

On a observé une dyspnée, une bradycardie et, sur le tracé de l'ECG, un bloc sino-auriculaire, un bloc AV, des modifications évoquant un bloc de branche gauche, des complexes auriculaires prématurés et des extrasystoles ventriculaires aux doses de 0,1 et/ ou 0,5 mg/kg chez des rats qui avaient reçu l'énantiomère S pharmacologiquement actif du fingolimod phosphorylé par voie i.v.

Chez le chien, l'augmentation graduelle de la dose orale quotidienne de fingolimod, de 0,1 à 10 mg/kg, s'est traduite par une diminution de la fréquence cardiaque et une augmentation de la tension artérielle moins prononcées que celles observées avec l'administration d'une dose orale de fingolimod ≥e2,5 mg/kg dès le premier jour. La fréquence des blocs AV et des extrasystoles ventriculaires s'est accrue chez les chiens traités par 10 mg/kg de fingolimod par voie orale.

Par ailleurs, le fingolimod administré par voie i.v. (3 et 10 mg/kg) a donné lieu à une intensification marquée et prolongée de la résistance des voies aériennes chez le rat anesthésié. Toutefois, un traitement préalable par la toxine *B. pertussis* a réduit la bronchoconstriction aiguë, ce qui permet de croire que les effets aigus du fingolimod empruntent des voies de signalisation mettant en jeu la protéine Gi fixant la GTP.

Chez des rats sous anesthésie, on a pu neutraliser la bronchoconstriction résultant de l'administration i.v. de fingolimod en injectant du salbutamol, agoniste des récepteurs bêta-2-adrénergiques.

Toxicologie

Toxicologie générale : Durant les études précliniques, le profil d'innocuité du fingolimod a été évalué chez des souris, des rats, des chiens et des singes.

Le fingolimod a une toxicité aiguë modérée. L'injection i.v. d'une dose unique de 50 mg/kg à des souris et de 25 mg/g à des rats, de même que l'administration d'une dose ≥ 300 mg/kg par voie orale à des rats ont entraîné le décès de certains de ces animaux. En revanche, aucun décès n'a été constaté consécutivement à l'administration de doses uniques de 1000 ou de 2000 mg/kg par voie orale à des chiens. Les signes de toxicité aiguë, qui intéressaient l'appareil respiratoire, le SNC et l'appareil digestif, comprenaient la dyspnée, le manque de coordination, les tremblements, les convulsions, la somnolence et une diminution de l'activité locomotrice, ainsi que des ulcères du cardia chez les rongeurs et des vomissements de même que des selles molles chez les chiens.

Lors des études multidoses sur le traitement administré par voie orale, les principaux organes cibles ont été les poumons et les vaisseaux sanguins; dans certains cas, les effets observés chez les animaux aux doses administrées et à l'exposition générale correspondante n'étaient pas assortis d'une marge définie si l'on compare à l'exposition générale consécutive à la prise de la dose recommandée pour le traitement par voie orale chez l'être humain, soit 0,5 mg/jour.

On a par ailleurs systématiquement observé, avec un large éventail de doses et chez toutes les espèces animales étudiées, des effets sur le système lymphoïde, plus précisément une lymphopénie, une déplétion lymphoïde (zone corticale du thymus, rate et ganglions lymphatiques), ainsi qu'une coloration plus étendue et plus dense de la zone médullaire du thymus; il s'agit là essentiellement de manifestations attendues vu les propriétés pharmacologiques du fingolimod. L'apparition d'une protozoose digestive chez des singes traités à raison de 0,5 ou de 3 mg/kg était, croit-on, le fait d'une vulnérabilité accrue aux infections consécutive à l'immunosuppression. L'inflammation granulomateuse observée dans les poumons de souris et la pneumonie diagnostiquée chez des rats et des chiens pourraient également découler de l'immunosuppression.

Les poumons se sont révélés des organes cibles sensibles chez toutes les espèces animales étudiées. À l'autopsie, on a noté un poids pulmonaire accru de même qu'une absence d'atélectasie ou une atélectasie insuffisante. On a également observé les altérations pulmonaires microscopiques suivantes : hypertrophie/hyperplasie des muscles lisses et/ou collagénisation interstitielle à la jonction broncho-alvéolaire, hyperdistension des alvéoles et augmentation des infiltrats de macrophages dans les alvéoles. Les altérations pulmonaires pathologiques se sont produites à une dose ≥ 0,1 mg / kg chez le rat, ≥ 0,01 mg/kg chez le chien et ≥ 0,5 m/kg chez le singe. Dans l'étude de 52 semaines menée chez le singe, une détresse respiratoire a été associée à l'administration de kétamine à des doses de fingolimod de 3 et de 10 mg/kg.

Chez des rats Wistar, on a observé une vasculopathie intéressant de multiples organes, dont les reins, la rate, le mésentère et l'encéphale. La dose la plus faible ayant déclenché cette manifestation était celle de 1,5 mg/kg dans l'étude de 26 semaines et celle de 0,15 mg / kg dans l'étude de cancérogénicité d'une durée de 104 semaines. On a attribué aux effets hémodynamiques du fingolimod les lésions vasculaires présentes dans le cœur de chiens ayant reçu des doses ≥ 1 mg / kg.

Lors des études menées chez les rongeurs (souris : 5 mg/kg lors de l'étude de 13 semaines et ≥ 0,25 mg/kg lors de l'étude de 104 semaines; rats : ≥0,3 mg / kg lors de l'étude de 26 semaines et ≥ 0,05 mg/kg lors de l'étude de 104 semaines), on a constaté la présence d'altérations rénales liées au traitement (néphropathie, basophilie tubulaire et/ou cylindres hyalins).

Chez des chiens traités par des doses relativement fortes, le système nerveux a été l'objet d'altérations pathologiques. Ainsi, on a constaté la présence d'infiltrats contenant des cellules mononucléées ou de cellules mononucléées périvasculaires dans l'encéphale ou la moelle épinière chez des animaux traités par des doses de 10 mg/kg (étude de 26 semaines) et de 30 mg / kg (étude de 4 semaines).

En règle générale, les manifestations liées au traitement observées lors des études de toxicologie multidoses se sont révélées potentiellement réversibles après l'arrêt du traitement, bien que dans certains cas, la récupération ait été incomplète.

La plupart des manifestations touchant le foie (hausse des transaminases chez le rat et le chien), l'hypophyse (vacuolisation et / ou atrophie des cellules antéhypophysaires chez le rat et le chien), la médullosurrénale (vacuolisation, diminution du nombre de cellules et fibrose chez le chien) et le tube digestif (érosion du cardia chez le rat, ulcères gastriques chez le chien) se sont produites à des doses relativement élevées et n'ont pas été observées systématiquement chez toutes les espèces.

Aucune observation de nature ophtalmoscopique liée au traitement n'a été faite lors des études de toxicologie. Chez un nombre restreint de rats traités par des doses ≥ 0,5 mg / kg lors de l'étude de 104 semaines, l'examen histopathologique a révélé la présence d'une vasculopathie oculaire.

Génotoxicité : Le fingolimod ne s’est pas révélé mutagène lors du test d’Ames ni dans une lignée de cellules L5178Y de lymphome de souris in vitro. Aucun effet clastogène n’a été observé in vitro dans des cellules pulmonaires V79 de hamster chinois. Des aberrations

chromosomiques numériques (polyploïdie) induites par le fingolimod se sont produites dans les cellules V79 à des concentrations de 3,7 µg/mL ou plus. Le fingolimod n'a pas été clastogène lors du test du micronoyau in vivo chez la souris et le rat.

Cancérogénicité : Aucun signe de cancérogénicité du fingolimod n'a été observé durant une étude biologique de 2 ans menée chez des rats à des doses orales de fingolimod atteignant la dose maximale tolérée de 2,5 mg/kg, qui représente une marge d'environ 50 fois l'exposition générale (ASC) associée à la dose quotidienne de 0,5 mg chez l'humain. Les principales lésions ayant contribué à la mortalité accrue chez les animaux traités à raison de 0,5 et de 2,5 mg / kg découlaient de la vasculopathie et de la néphropathie. Dans le cadre d'une étude de 2 ans menée chez des souris, une augmentation de l'incidence des lymphomes malins a été observée à des doses de 0,25 mg/ kg et plus, qui représentent une marge d'environ 6 fois l'exposition générale (ASC) associée à la dose quotidienne de 0,5 mg chez l'humain.

Toxicité pour la reproduction et le développement : Le fingolimod n'a eu aucun effet sur la numération ou la motilité des spermatozoïdes, pas plus que sur la fertilité des rats mâles ou femelles, et ce, jusqu'à la plus haute dose testée (10 mg/kg), qui représente une marge d'environ 150 fois l'exposition générale (ASC) chez l'humain à la dose quotidienne de 0,5 mg.

Le fingolimod a été tératogène chez des rates gravides qui ont reçu des doses de 0,1 mg/kg ou plus (ce qui correspond à au moins 2 fois l'exposition associée à la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain) pendant l'organogenèse. Les malformations viscérales les plus courantes chez les fœtus comprenaient la persistance du tronc artériel commun et la communication interventriculaire. On sait que le récepteur ciblé par le fingolimod (récepteur de la sphingosine-1-phosphate) entre en jeu dans la formation vasculaire durant l'embryogenèse. On a observé une augmentation de la perte d'embryons après l'implantation chez les rates qui avaient reçu des doses de 1 mg / kg ou plus ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables à la dose de 3 mg/ kg. Le fingolimod n'a pas été tératogène chez le lapin, mais on a noté une augmentation de la mortalité embryofœtale à des doses de 1,5 mg/kg ou plus (correspondant à une exposition comparable à celle que produit la dose recommandée de 0,5 mg chez l'humain) ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus viables et un retard de la croissance des fœtus à la dose de 5 mg/kg.

Chez les rats, on a noté une diminution du taux de survie des petits de la génération F1 peu après la naissance à des doses administrées pendant la gestation et l'allaitement qui n'avaient pas causé de toxicité maternelle (0,05; 0,15 et 0,5 mg/kg). Cela dit, le poids corporel, le développement, le comportement et la fertilité des rats de la génération F1 n'ont pas été altérés par le fingolimod.

Le fingolimod est passé dans le lait des animaux traités durant l'allaitement. Le fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez les lapines gestantes.

Toxicité juvénile : Deux études de toxicité ont été menées sur de jeunes rats. Au cours de la première étude, visant à évaluer les effets du médicament sur la fonction immunitaire, le fingolimod a été administré à raison de 0,5 ou de 5 mg/kg/jour pendant 9 semaines. On a constaté une diminution de la réponse immunitaire à des stimulations répétées au moyen de KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin ou « hémocyanine de patelle »), qui n'a toutefois pas été

jugée néfaste.

Dans le cadre de la deuxième étude, laquelle visait à évaluer les changements sur le comportement ou la fonction reproductive, le fingolimod a été administré à raison de doses quotidiennes de 0,3, de 1,5 ou de 7,5 mg/kg pendant 7 semaines. De légers effets sur la densité minérale osseuse et la réponse neurocomportementale de même qu'un retard de la maturation sexuelle ont été observés. Dans l'ensemble, les effets du traitement par le fingolimod observés chez les jeunes animaux se comparaient à ceux qu'on avait observés chez les rats adultes à des doses similaires, exception faite de l'absence d'hypertrophie du muscle lisse des poumons chez les ratons. Chez ces derniers, les doses sans effet nocif observé (DSENO) étaient surtout tributaires d'effets non spécifiques sur le poids corporel et la consommation de nourriture que de manifestations toxiques.

17 Monographies de référence

1. PrGILENYA, gélules, 0,25 mg et 0.5 mg, numéro de contrôle 291855, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 17 avril 2025.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]ACH-Fingolimod

Capsules de fingolimod

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ACH-Fingolimod**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ACH-Fingolimod**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert ACH-Fingolimod :

ACH-Fingolimod est utilisé pour le traitement :

- des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) rémittente – Ce type de SEP se caractérise par l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes existants pendant les poussées (rechutes). Entre les rechutes, le rétablissement est complet ou presque. ACH-Fingolimod est recommandé chez les patients qui ne répondent pas de manière satisfaisante aux autres traitements ou ne les tolèrent pas.

Comment fonctionne ACH-Fingolimod :

ACH-Fingolimod ne guérit pas la SEP, mais il aide en :

- réduisant la fréquence des poussées (rechutes).
- réduisant l'inflammation du cerveau et de la moelle épinière (décelées lors des examens d'imagerie par résonance magnétique [IRM]) qui peuvent endommager les nerfs.
- ralentissant l'aggravation des problèmes physiques causés par la SEP.

ACH-Fingolimod modifie la façon dont agit votre système immunitaire en réduisant la capacité des lymphocytes, une sorte de globule blanc, de se déplacer librement dans le corps, ce qui fait baisser le nombre de lymphocytes dans le sang et empêche ces derniers d'atteindre le cerveau et la moelle épinière. Cette action pourrait réduire l'inflammation et les lésions nerveuses attribuables à la SEP.

Les ingrédients d'ACH-Fingolimod sont :

Ingrédient médicinal : fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, dioxyde de titane, gélatine, hydroxyde de potassium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, propylèneglycol et stéarate de magnésium.

ACH-Fingolimod se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Gélules dures : 0,5 mg

N'utilisez pas ACH-Fingolimod dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au fingolimod ou à n'importe quel autre ingrédient d'ACH-Fingolimod (voir **Les ingrédients d'ACH-Fingolimod sont :**).
- votre système immunitaire est affaibli en raison :
    - d'une maladie comme le syndrome d'immunodéficience.
    - d'un traitement comme un traitement anticancéreux ou une greffe de moelle osseuse.
- vous êtes atteint(e) d'une infection grave ou chronique comme l'hépatite ou la tuberculose (TB).
- vous êtes atteint(e) d'un cancer autre qu'une forme de cancer de la peau appelée *carcinome basocellulaire*.
- vous êtes atteint(e) d'une grave maladie du foie.
- vous avez des troubles cardiaques, comme :
    - crise cardiaque, angine (douleur à la poitrine), AVC ou signes d'AVC, ou certains types d'insuffisance cardiaque au cours des 6 derniers mois.
    - certains types d'arythmie (battements cardiaques anormaux ou irréguliers), ou allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG).
- vous prenez ou avez pris récemment un médicament pour régulariser vos battements cardiaques tels que quinidine, disopyramide, amiodarone ou sotalol, lesquels peuvent avoir des effets sur les battements cardiaques.
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- vous êtes apte à procréer et vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.
- vous êtes apte à procréer, jusqu'à ce qu'un test de grossesse confirme que vous n'êtes pas enceinte. Ce test est effectué juste avant que vous commenciez le traitement par ACH-Fingolimod.
- **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ACH-Fingolimod, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :** vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, comme :
    - hypertension (haute pression) ou hypotension (basse pression).
    - fréquence cardiaque lente.
    - prise de médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque.
    - antécédents de perte de conscience (évanouissement).
- vous êtes sévèrement atteint d'apnée du sommeil non traitée, trouble caractérisé par l'arrêt et la reprise répétés de la respiration pendant le sommeil.
- votre système immunitaire est affaibli à cause d'une maladie ou d'un autre médicament ou traitement.
- vous avez été vacciné(e) moins de 1 mois avant de commencer le traitement par ACH-Fingolimod ou prévoyez vous faire vacciner. Pendant le traitement par ACH-Fingolimod et jusqu'à 2 mois par la suite, vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (appelés *vaccins vivants atténués*).
- vous n'avez jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie.
- vous avez déjà contracté une infection telle qu'une hépatite ou la tuberculose (TB).
- vous avez ou avez eu des problèmes touchant les yeux comme :

    - troubles de la vue ou enflure dans la région de l'œil appelée *macula*.
    - inflammation ou infection de l'œil (*uvéite*).
- vous êtes diabétique.
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- votre taux de cholestérol ou de lipides (gras) sanguin est élevé.
- vous avez des problèmes respiratoires.
- vous allaitez.
- vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus. Vous pourriez alors être plus exposé(e) aux effets secondaires du médicament.

Autres mises en garde :

- **Varicelle :** Si vous n'avez jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie, vous risquez de contracter une forme grave, voire mortelle de varicelle durant le traitement par ACH-Fingolimod. De très rares cas d'infection par le virus de la varicelle ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par ACH-Fingolimod qui avaient reçu en même temps un traitement relativement long par des corticostéroïdes. Il se peut que votre professionnel de la santé vous conseille de vous faire vacciner contre cette maladie 1 mois avant de commencer le traitement par ACH-Fingolimod.
- **Virus du papillome humain (VPH) :** Votre professionnel de la santé vous dira si vous avez besoin de recevoir un vaccin contre le virus du papillome humain (VPH) avant de commencer votre traitement par ACH-Fingolimod. Si vous êtes une femme, votre professionnel de la santé recommandera un test de dépistage du VPH. Des infections par le VPH ont été signalées chez des patients traités par ACH-Fingolimod, lesquelles peuvent causer :
    - des excroissances en forme de doigts apparaissant sur la peau et les muqueuses (papillome).
    - des cellules anormales dans le col de l'utérus (dysplasie) détectées au moyen d'un test PAP chez les femmes.
    - des verrues (petites bosses sur la peau) et des cancers.
- **Analyses de sang et surveillance :** Avant que vous commenciez à prendre ACH-Fingolimod et périodiquement pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vous fera passer des tests pour surveiller les effets secondaires possibles, notamment :
    - des analyses sanguines pour vérifier :
        - le nombre de globules blancs dans votre sang ;
        - l'état de santé de votre foie (voir **Problèmes au foie** ci-dessous).
    - des examens de l'œil pour détecter tout problème oculaire (voir **Problèmes oculaires** ci-dessous).
    - des évaluations de la fonction respiratoire, s'il y a lieu.
    - des évaluations du rythme cardiaque et des mesures de la tension artérielle.

      Comme le fingolimod peut avoir des effets secondaires cardiaques (voir **Problèmes cardiaques** ci-dessous), on vous fera subir un examen du cœur

(électrocardiogramme, ECG) avant le début du traitement. Après avoir pris la première dose de fingolimod, vous devrez demeurer à la clinique au moins 6 heures pour qu'on puisse mesurer votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle toutes les heures. Un second ECG sera réalisé 6 heures après la prise de la première dose. Selon les résultats, il se peut qu'on vous garde en observation plus longtemps, possiblement jusqu'au lendemain. Les mêmes modalités de surveillance pourraient s'appliquer si vous reprenez le traitement par le fingolimod après l'avoir interrompu.

- **Problèmes cardiaques :** ACH-Fingolimod peut ralentir la fréquence cardiaque, surtout durant le premier mois du traitement. Il peut également rendre les battements de cœur irréguliers, particulièrement après la première dose. Les battements irréguliers se régularisent généralement en moins d'une journée, tandis que la fréquence cardiaque lente remonte pour revenir habituellement à la normale en l'espace de 1 mois. Ces perturbations cardiaques sont plus susceptibles de survenir chez les patients qui sont atteints de maladies cardiaques ou qui prennent certains médicaments. Le risque est également plus grand chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
    - Si vos battements de cœur sont irréguliers, ou si vous vous êtes déjà évanoui(e), votre état pourrait s'aggraver temporairement lors d'un traitement par ACH-Fingolimod. Cela pourrait aussi se produire si votre fréquence cardiaque est lente ou si vous prenez un médicament qui ralentit les battements de cœur.
    - Si vous éprouvez des symptômes comme des étourdissements ou des palpitations (battements de cœur rapides ou irréguliers), que vous perdez conscience ou que vous avez des convulsions pendant votre traitement par ACH-Fingolimod, consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- **Problèmes au foie :** ACH-Fingolimod peut causer une lésion hépatique. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous présentez n'importe lequel des symptômes suivants, qui témoignent de troubles hépatiques :
    - nausées
    - vomissements
    - maux de ventre
    - fatigue
    - perte d'appétit
    - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
    - urine foncée
- **Infections :** ACH-Fingolimod pourrait réduire la capacité de votre organisme à combattre les infections, c'est pourquoi il se peut que vous contractiez des infections plus facilement pendant que vous prenez ACH-Fingolimod et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Si vous avez une infection avant de commencer votre traitement par ACH-Fingolimod, veuillez en informer votre professionnel de la santé, car elle pourrait s'aggraver. Les infections peuvent être graves et peuvent parfois mettre en danger la vie du patient.
    - Avant de commencer à prendre ACH-Fingolimod, votre professionnel de la santé s'assurera que votre sang contient suffisamment de globules blancs.

- Pendant que vous prendrez ACH-Fingolimod, si vous croyez avoir une infection, si vous faites de la fièvre, si vous présentez les symptômes d'une grippe ou si vous souffrez de maux de tête s'accompagnant d'une raideur de la nuque, d'une sensibilité à la lumière, de nausées, de confusion ou de convulsions, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Il pourrait s'agir des symptômes d'une inflammation touchant votre cerveau (encéphalite) ou la membrane qui enveloppe votre cerveau (méningite), causée par une infection fongique ou virale grave.
- Si vous croyez que votre SEP s'aggrave (p. ex. faiblesse ou troubles visuels) ou si vous remarquez la présence de symptômes nouveaux ou inhabituels, consultez votre professionnel de la santé dès que possible. Il pourrait s'agir de signes de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un trouble cérébral rare causé par une infection. Votre professionnel de la santé pourrait alors vous faire passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour vérifier si vous en êtes effectivement atteint(e) ou non et décidera par la suite si vous devez cesser de prendre ACH-Fingolimod. Si vous cessez de prendre ACH-Fingolimod en raison de la LEMP, votre professionnel de la santé surveillera l'apparition de signes du syndrome de restauration immunitaire (SRI). Cette affection, qui peut survenir en présence de LEMP, peut entraîner une détérioration rapide de votre état et mettre votre vie en danger. Si vos symptômes de SEP s'aggravent après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.
- Évitez d'utiliser d'autres médicaments qui modifient la fonction immunitaire durant votre traitement par ACH-Fingolimod, car ils peuvent accroître le risque d'infections.

- **Problèmes oculaires :** Un trouble de la vue appelé *œdème maculaire* peut survenir au moment d'amorcer le traitement par ACH-Fingolimod. L'œdème maculaire peut causer des symptômes visuels semblables à ceux qui surviennent lors de poussées de SEP, comme la névrite optique, mais n'en cause parfois aucun. L'œdème maculaire se manifeste habituellement dans les 3 à 4 premiers mois du traitement par ACH-Fingolimod. Votre professionnel de la santé devra donc examiner votre vision dans les 3 à 4 mois suivant le début de votre traitement par ACH-Fingolimod, ou dès que vous constatez une modification de votre vision durant le traitement. Votre risque d'œdème maculaire pourrait être plus élevé si vous êtes atteint de diabète ou si vous avez déjà présenté une inflammation de l'œil appelée *uvéite*. Si vous avez ou avez eu des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale (macula), située au fond de l'œil, ou une uvéite, ou encore si vous êtes diabétique, votre professionnel de la santé devra examiner votre vision avant que vous commenciez à prendre ACH-Fingolimod.
- **Convulsions** : Certains patients ont présenté des convulsions pendant le traitement par ACH-Fingolimod. On ne sait pas si les convulsions sont causées par la SEP, par ACH-Fingolimod, ou par une combinaison des deux. Si vous présentez des convulsions pendant le traitement par ACH-Fingolimod, consultez un professionnel de la santé immédiatement.

- **Dépression et idées suicidaires :** Les personnes atteintes de SEP peuvent être dépressives et avoir des idées suicidaires. Les patients traités par ACH-Fingolimod, de même que leurs familles et leurs proches aidants, doivent surveiller l'apparition de ces symptômes. Si l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- **Risque de cancer :** Le traitement par ACH-Fingolimod peut accroître le risque de cancer tel que le lymphome et le cancer de la peau.
    - **Soyez à l'affût de modifications :** pendant votre traitement par ACH-Fingolimod, inspectez régulièrement votre peau. Si vous présentez déjà des grains de beauté ou des plaies ouvertes avant d'entreprendre votre traitement par ACH-Fingolimod, soyez à l'affût de toute modification de la taille, de la forme ou de la couleur des grains de beauté ou du processus de guérison de plaies ouvertes (aucune guérison pendant des semaines) une fois le traitement amorcé. Il pourrait s'agir de signes de cancer de la peau dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
    - **Types de cancer de la peau :** Les types de cancer de la peau signalés chez des patients traités par ACH-Fingolimod comprennent les suivants :
        - Carcinome basocellulaire : recherchez la présence de bosses d'aspect perlé et brillant sur la peau ou de plaies ouvertes qui ne guérissent pas en quelques semaines.
        - D'autres types de cancers cutanés, y compris le mélanome malin, le carcinome épidermoïde, le sarcome de Kaposi et le carcinome à cellules de Merkel : inspectez régulièrement votre peau à la recherche de tout changement inhabituel, comme un grain de beauté dont la couleur, la forme ou la taille change au fil du temps.
    - **Examens réguliers :** Votre professionnel de la santé examinera votre peau de façon régulière pendant que vous prenez ACH-Fingolimod.
    - **Exposition au soleil :** Une exposition prolongée au soleil chez une personne dont le système immunitaire est affaibli peut influer sur le risque d'avoir un cancer de la peau appelé *carcinome à cellules de Merkel*. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant régulièrement un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.
- **Retour des symptômes de SEP :** Après l'arrêt du traitement par ACH-Fingolimod, les symptômes de SEP peuvent réapparaître ou s'aggraver comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement. Si vous constatez une aggravation de vos symptômes de SEP après avoir arrêté le traitement par ACH-Fingolimod, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.
- **Lésions cérébrales :** Des cas d'un trouble comportant la formation de lésions exceptionnellement étendues (on parle alors de *lésions extensives*) associée à une poussée de SEP ont été signalés en de rares occasions chez des patients traités par fingolimod. Si vous faites une poussée grave, votre professionnel de la santé envisagera la possibilité de vous faire passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour vérifier si vous en êtes effectivement atteint(e) et décidera par la suite si

vous devez cesser de prendre ACH-Fingolimod.

- **Troubles sanguins :** ACH-Fingolimod peut causer les troubles sanguins suivants :
    - destruction des globules rouges (anémie hémolytique auto-immune) : faiblesse, teint pâle et fatigue;
    - taux faible de plaquettes (thrombocytopénie) : tendance accrue à avoir des bleus, saignement par coupure difficile à arrêter, saignements menstruels plus abondants que d'habitude, saignement de nez ou des gencives, petites taches de couleur rouge, rosée ou pourpre sur la peau.

Si ces symptômes se manifestent, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Grossesse :**
    - **NE** prenez **pas** ACH-Fingolimod si vous êtes enceinte. ACH-Fingolimod peut nuire à votre enfant à naître.
    - Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte ou si vous projetez de devenir enceinte, avant que vous commenciez le traitement par ACH-Fingolimod, votre professionnel de la santé :
        - vous informera des risques du traitement sur l'enfant à naître.
        - vous demandera de passer un test de grossesse.
        - vous parlera des diverses méthodes de contraception. Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prendrez ACH-Fingolimod et durant les deux mois qui suivront l'arrêt du traitement.
    - Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ACH-Fingolimod, prévenez votre professionnel de la santé sans tarder. Vous pourrez décider quelle est la meilleure solution pour vous et votre enfant. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ACH-Fingolimod, vous pouvez communiquer avec le registre des grossesses d'ACH-Fingolimod, au 1-866-296-0354.

- **Allaitement :** N'allaitez pas pendant votre traitement par ACH-Fingolimod. ACH-Fingolimod peut passer dans le lait maternel et causer des effets secondaires graves chez votre enfant.
- **Conduite automobile et utilisation de machines :**
    - Vous devrez rester en observation dans un établissement médical pendant au moins 6 heures après avoir reçu la première dose d'ACH-Fingolimod, pour que l'on surveille votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle.
    - Votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines pourrait être réduite durant et peut-être même après cette période. Abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez à ACH-Fingolimod.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits utilisés en médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez **pas** ACH-Fingolimod si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments parce que vous avez des battements de cœur irréguliers, tels que :

- la quinidine
- le disopyramide
- l'amiodarone
- le sotalol

Les produits suivants pourraient interagir avec ACH-Fingolimod:

- médicaments pour un problème cardiaque ou l'hypertension;
- médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque (bêtabloquants [p. ex., aténolol ou métoprolol], bloqueurs des canaux calciques [p. ex., vérapamil ou diltiazem], ivabradine ou digoxine);
- médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques (p. ex., le kétoconazole);
- antibiotiques employés pour lutter contre les infections bactériennes (p. ex., l'érythromycine);
- médicaments contre l'infection par le VIH;
- médicaments contre l'asthme;
- médicaments qui suppriment ou altèrent la fonction immunitaire, y compris d'autres médicaments contre la SEP (interféron bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, fumarate de diméthyle, tériflunomide, alemtuzumab ou corticostéroïdes) ou médicaments employés pour traiter le cancer;
    - Vous ne devez pas prendre ACH-Fingolimod tant que vous recevrez ces médicaments.
    - Si vous cessez de suivre d'autres traitements contre la SEP pour prendre ACH-Fingolimod, votre professionnel de la santé pourrait décider d'attendre quelques mois avant d'amorcer l'administration d'ACH-Fingolimod afin de réduire l'intensification possible de leurs effets sur le système immunitaire et le risque accru d'infection grave.
- vaccins;
    - Si vous devez recevoir un vaccin, commencez par consulter votre professionnel de la santé.
    - Pendant que vous prendrez ACH-Fingolimod et jusqu'à 2 mois après que vous aurez cessé de le faire, l'administration de certains vaccins contenant un virus vivant (vaccin vivant atténué) peut causer l'infection que le vaccin est censé prévenir.

Comment utiliser ACH-Fingolimod:

- Prenez toujours ACH-Fingolimod exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Ne cessez pas de prendre ACH-Fingolimod ni ne changez votre dose sans d'abord en parler avec votre professionnel de la santé.
- Prenez ACH-Fingolimod une fois par jour, toujours à la même heure, avec un demi-verre d'eau. Vous pouvez prendre ACH-Fingolimod avec ou sans nourriture.
- L'ingrédient actif d'ACH-Fingolimod restera dans votre corps jusqu'à 2 mois après l'arrêt du

traitement, et il se peut que les effets secondaires décrits dans ce feuillet surviennent pendant cette période.

Dose habituelle :

- **Adultes :** 1 gélule à 0,5 mg par jour

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ACH-Fingolimod, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Emportez la boîte du médicament avec vous quand vous vous rendrez à l'hôpital.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose, sautez cette dose et prenez la suivante comme prévu. Ne prenez pas 2 doses en même temps la fois suivante pour compenser la dose oubliée.
- Si vous oubliez une dose durant les 2 premières semaines ou si vous interrompez votre traitement par ACH-Fingolimod pendant plus de 7 jours au cours de la 3^{e} ou de la 4^{e} semaine de traitement, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder. Ce dernier pourra décider de vous surveiller lorsque vous prendrez la dose suivante.
- Si vous avez interrompu votre traitement par ACH-Fingolimod pendant 2 semaines ou plus, vous devrez vous rendre dans un établissement médical pour recommencer à prendre ce médicament. Si vous interrompez votre traitement par ACH-Fingolimod pendant plus de 2 semaines, ne recommencez pas à prendre ce médicament tant que vous n'aurez pas parlé à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ACH-Fingolimod?

Les effets secondaires d'ACH-Fingolimod ne sont pas tous énumérés dans la liste ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- infection causée par le virus de la grippe;
- maux de tête;
- diarrhée;
- douleur au dos;
- toux;
- sinusite (infection des sinus);
- infection de la peau, des cheveux ou des ongles causée par un champignon;
- étourdissements;
- migraine;
- faiblesse;

- légère hausse de la tension artérielle;
- éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- démangeaisons;
- perte de poids;
- vision trouble;
- essoufflement;
- fourmillements ou engourdissements;
- dépression;
- douleur oculaire;
- nausées;
- douleurs musculaires;
- douleurs articulaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Bronchite : toux accompagnée de mucosités, douleur à la poitrine, fièvre		✓	
Gastro-entérite : vomissements, nausées, diarrhée et fièvre		✓	
Zona (infection par le virus varicelle-zona) : ampoules sur la peau, sensation de brûlure, démangeaisons ou douleur sur la peau, touchant habituellement la partie supérieure du corps ou le visage; fièvre suivie d'un engourdissement, de démangeaisons ou de plaques rouges accompagnées d'une forte douleur		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Bradycardie (ralentissement de la fréquence cardiaque) : étourdissements, fatigue, conscience accrue des battements du cœur et tension artérielle basse (étourdissements, perte de conscience, sensation de tête légère, surtout quand on se lève après avoir été couché ou assis)		✓	
Cancer de la peau : nodules d'aspect perlé, taches, plaques ou plaies ouvertes dont la taille, la forme ou la couleur change ou qui ne guérissent pas, taches cutanées rouges ou brunes ou tumeurs apparaissant habituellement sur la peau des jambes ou du visage		✓	
Taux faible de globules blancs : symptômes d'infection (fièvre, maux de gorge, ulcères dans la bouche, sensation d'être grippé)		✓	
Peu fréquent			
Pneumonie : fièvre, toux et difficulté à respirer		✓	
Œdème maculaire : ombres ou taches aveugles au centre du champ de vision, vision floue, problèmes à percevoir les couleurs et les petits détails		✓	
Problèmes au foie : nausées, vomissements, perte d'appétit, enflure et/ou douleur abdominale, fatigue, démangeaisons, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées		✓	
Essoufflement		✓	
Convulsions			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Thrombocytopénie (taux faible de plaquettes) : tendance accrue à avoir des bleus, saignement par coupure difficile à arrêter, saignements menstruels plus abondants que d'habitude, saignement de nez ou des gencives, petites taches éparses sur la peau de couleur rouge, rosée ou pourpre.		✓	
Rare			
Accident vasculaire cérébral : faiblesse et/ou perte de sensibilité dans les membres ou le visage, difficulté à parler, maladresse, perte de la vue			✓
Artériopathie périphérique (mauvaise circulation dans les membres) : froideur, douleur ou décoloration des membres, des doigts ou des orteils			✓
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : apparition soudaine de maux de tête intenses, nausées, vomissements, confusion mentale, somnolence, altération de la personnalité, paralysie, anomalie du langage, convulsions et troubles de la vue			✓
Lymphome (cancer du système lymphatique) : gonflement indolore des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, fatigue, démangeaisons, perte de poids inexpliquée, perte d'appétit, toux persistante/ difficulté ou incapacité à respirer et maux de tête		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très rare			
Problèmes cardiaques : étourdissements, palpitations (sensation que le cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement), perte de conscience, convulsions			✓
Inconnue			
Encéphalite et/ou méningite (inflammation du cerveau ou de la membrane qui l'enveloppe, causée par un type de champignon [Cryptocuccus], par le virus de l'herpès ou varicelle-zona) : maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, confusion mentale ou convulsions		✓	
Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP; une infection cérébrale rare) : faiblesse d'un côté du corps, difficulté à penser et troubles de la vue		✓	
Infection par le virus du papillome humain (VPH) : papillome (excroissances en forme de doigts apparaissant sur la peau ou les muqueuses), dysplasie (présence de cellules anormales dans la partie inférieure de l'utérus, décelées au moyen d'un test PAP chez la femme), verrues (petites bosses sur la peau) – séquelles possibles du VPH pouvant mener à un cancer		✓	
Réactions allergiques : éruption cutanée ou urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, de la langue ou du visage, difficulté à avaler ou à respirer			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Anémie hémolytique auto-immune (dégradation des globules rouges) : faiblesse, teint pâle et fatigue		✓	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise d'ACH-Fingolimod, communiquez avec votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

N'employez pas ACH-Fingolimod après la date de péremption imprimée sur l'emballage. Conservez ACH-Fingolimod à une température se situant entre 15 et 25 °C.

Conservez ACH-Fingolimod dans son emballage original, à l'abri de l'humidité. Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ACH-Fingolimod :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant https://accordhealth.ca/fr/, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par Accord Healthcare Inc.

3535 boul. St-Charles, Suite 704

Kirkland, QC, H9H 5B9

Canada

Date d’approbation : 2025-11-11