

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MAR-FINGOLIMOD**

Gélule de fingolimod

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

Norme du fabricant

Sphingosine 1- modulateur de récepteur de phosphate

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, Gurdwara Road, Suite 112
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de préparation:
March 27, 2020

Numéro de contrôle de soumission: 234430

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	24
LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	36
SURDOSAGE.....	38
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	39
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	44
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	44
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	45
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	45
LES ESSAIS CLINIQUES	47
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE.....	55
RÉFÉRENCES.....	58
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	60

PrMAR-FINGOLIMOD

Fingolimod (comme chlorhydrate de fingolimod)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/force	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules/0,5 mg fingolimod (comme chlorhydrate de fingolimod)	Stéarate de magnésium, phosphate dibasique de calcium anhydre, gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes: Le MAR-FINGOLIMOD (fingolimod) est indiqué comme monothérapie pour le traitement des patients souffrant de la forme de rechute de la sclérose en plaques (SP) afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques et de retarder la progression de l'invalidité physique. Le MAR-FINGOLIMOD est généralement recommandé chez les patients atteints de SP qui ont eu une réponse inadéquate ou sont incapables de tolérer une ou plusieurs thérapies pour la sclérose en plaques.

Le MAR-FINGOLIMOD ne devraient être prescrits que par les neurologues qui sont expérimentés dans le traitement de la sclérose en plaques, et sont bien informés du profil d'efficacité et de sécurité de MAR-FINGOLIMOD et sont en mesure de discuter des avantages/risques avec les patients.

Pédiatrie (< 18 ans d'âge): MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Gériatrie (> 65 ans d'âge): Les études cliniques de fingolimod n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si l'innocuité et l'efficacité de la fingolimod diffère chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. Les médecins qui choisissent de traiter les patients gériatriques devraient considérer que le traitement par MAR-FINGOLIMOD dans le contexte d'une plus grande fréquence de réduction hépatique, rénale, immunitaire, pulmonaire et cardiovasculaire, d'autres maladies concomitantes et concomitant de médicaments la thérapie garantit la prudence et peut nécessiter une surveillance additionnelle ou plus fréquente (voir CONTRE-INDICATIONS ET AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à la fingolimod ou à tout ingrédient de la formulation de MAR-FINGOLIMOD (fingolimod) ou d'un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris ceux qui sont immunodéprimés en raison d'un traitement (p. ex., thérapies antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, irradiation lymphoïde totale ou greffe de moelle osseuse) ou maladie (p. ex. syndrome d'immunodéficience).
- Les patients souffrant d'infections actives graves, y compris les infections chroniques bactériennes, fongiques ou virales actives (p. ex. hépatite, tuberculose).
- Patients atteints de malignités actives connues, à l'exception des patients atteints de carcinome à cellules basales.
- Patients souffrant d'une déficience hépatique grave (enfant de la classe C Pugh) (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, populations spéciales; Avertissements et précautions, hépatique/biliaire/pancréatique; et d'action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).
- Patients qui, au cours des six derniers mois, ont subi un infarctus du myocarde, une angine de poitrine instable, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire, une insuffisance cardiaque décompensée (nécessitant un traitement hospitalier) ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association.
- Les patients souffrant d'arythmies cardiaques graves nécessitant un traitement antiarythmique par des antiarythmiques de classe Ia ou de classe III (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Les patients atteints d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) de type II de Mobitz du deuxième degré, d'un bloc AV du troisième degré ou d'un bloc AV du troisième degré, ou d'un syndrome sinusal, s'ils n'ont pas de stimulateur cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Patients présentant un intervalle QTc de base ≥ 500 msec (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Femmes (notamment les adolescentes) enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception efficace (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La grossesse doit être exclue avant le début du traitement car MAR-FINGOLIMOD peut nuire au fœtus.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Vaccination contre la varicelle

Il y a eu de très rares cas mortels d'infections à virus varicelle-zona (VZV) chez des patients prenant des fingolimod (à dose recommandée ou à doses plus élevées utilisées dans les essais cliniques). Ces patients ont reçu une utilisation prolongée concomitante de corticostéroïdes (plus de 5 jours) pour le traitement des rechutes de sclérose en plaques. Les patients doivent être évalués pour leur immunité à la varicelle (varicelle) avant le traitement fingolimod. Il est recommandé que les patients sans un professionnel de la santé ont confirmé l'histoire de la varicelle ou la documentation d'un cours complet de la vaccination avec le vaccin contre la varicelle subir des tests d'anticorps au virus varicelle-zona (VZV) avant d'amorcer MAR- FINGOLIMOD thérapie. Un cours complet de vaccination pour les patients ayant un anticorps négatif avec le vaccin contre la varicelle est recommandé (s'il n'est pas contre- indiqué) avant de commencer le traitement par MAR-FINGOLIMOD. En cas de vaccination, le traitement par MAR-FINGOLIMOD ne doit être initié que 1 mois après que le patient a été vacciné pour permettre l'effet complet de la vaccination (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, infections herpétique).

RÉSUMÉ DES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES À PRENDRE AVANT D'ENTAMER ET PENDANT LE TRAITEMENT AVEC MAR- FINGOLIMOD

Voir les avertissements et précautions – immunitaire, cardiovasculaire, ophtalmologique, hépatique/biliaire/pancréatique, populations spéciales, interactions médicamenteuses et sections toxicologiques pour obtenir des renseignements plus complets.

MAR-FINGOLIMOD devrait être utilisé sous la supervision d'un neurologue expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques et familiariser avec l'innocuité et l'efficacité de MAR- FINGOLIMOD. Tous les patients doivent avoir un électrocardiogramme (ECG) effectué avant la première dose et 6 heures après la première dose. Les patients doivent être surveillés de près pour les signes et les symptômes de bradyarythmie, avec des impulsions horaires et des mesures de pression artérielle, pendant au moins 6 heures après la première dose.

Effets du système immunitaire

Fingolimod réduit le nombre de lymphocytes circulants à 20-30% des valeurs de référence par rétention réversible dans les organes lymphoïdes et peut augmenter le risque d'infections.

- Retarder le début de MAR-FINGOLIMOD chez les patients souffrant d'une infection active grave jusqu'à ce qu'il soit résolu.
- Vérifier le hémogramme complet (CBC) avant de commencer la thérapie si aucun résultat récent (c.-à-d. dans un délai de 6 mois ou après l'interruption de la thérapie préalable) n'est disponible.
- Instruire les patients à signaler promptement les symptômes d'infection pendant le traitement et Pendant deux mois après l'interruption.
- Vérifiez la varicelle-zona virus (VZV) statut d'anticorps avant de commencer la thérapie s'il n'ya pas de professionnel de la santé antécédents confirmés de la varicelle ou de la vaccination contre la varicella vaccin; si négatif, la vaccination est recommandée, avec un retard dans l'initiation du traitement pendant 1 mois après la vaccination pour permettre le plein effet de la vaccination à se produire.
- La cogestion des thérapies anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou immunitaires-modulantes n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs du système immunitaire.

Effets cardiovasculaires

L'initiation du traitement fingolimod entraîne une diminution de la fréquence cardiaque réversible et a également été associée à des retards de conduction-(AV), y compris des cas isolés de résolution spontanée de bloc AV complet (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, Bradyarythmie; Effets indésirables après les événements indésirables du marché).

Conditions lorsque MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé

- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents ou présentant actuellement un bloc cardiaque sino-atrial, des antécédents de syncope récurrente ou de

bradycardie symptomatique, une prolongation significative de l'intervalle QT (intervalle QTc >470 msec chez les femmes, ou >450 msec chez les hommes) (voir CONTRE-INDICATIONS) ou chez les patients présentant des facteurs de risque pertinents pour le prolongement du QT (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie ou prolongement du QT congénital), en raison du risque de perturbations cardiaques graves.

- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'arrêt cardiaque, d'hypertension non maîtrisée ou d'apnée du sommeil grave non traitée, car une bradycardie importante peut être mal tolérée chez ces patients. (voir CONTRE-INDICATIONS)
- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être initié chez les patients sous traitement concomitant avec des bêta-bloquants, avec de fréquence cardiaque en abaissant les inhibiteurs calciques ou avec d'autres substances susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque en raison de l'expérience limitée dans des situations d'utilisation concomitante et cela peut être associée à une bradycardie grave et un bloc cardiaque. Si le traitement avec MAR-FINGOLIMOD est jugé nécessaire, l'avis d'un cardiologue doit être demandée sur un commutateur à un non fréquence cardiaque médicament pour abaisser ou pour une surveillance appropriée (par exemple, au moins une nuit de surveillance) au cours d'initiation du traitement, si ce commutateur ne peut pas être mis en œuvre.

Surveillance de la première dose

- Pour tous les patients, procurez-vous un électrocardiogramme (ECG) et mesurez la pression artérielle avant et 6 heures après la première dose de FINGOLIMOD.
- Surveiller tous les patients pour les signes et les symptômes de bradyarythmie, avec pouls horaire et des mesures de pression artérielle, pendant au moins 6 heures après la première dose.
- Si des symptômes de bradyarythmie ou de-(AV) se produisent, Amorcez la gestion appropriée, avec la surveillance continue (par exemple, surveillance continue d'ECG) jusqu'à ce que les symptômes aient résolus.
- Si un patient a besoin d'intervention pharmacologique pendant la première période d'observation de la dose, un suivi continu du jour (par exemple, une surveillance continue de l'ECG) dans un établissement médical devrait être institué et la première stratégie de surveillance des doses devrait être répétée lorsque la seconde dose de FINGOLIMOD est administrée.

Une surveillance prolongée, jusqu'à ce que les conclusions soient résolues, est également requise:

- si la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la dose est < 45 bpm, ou est la valeur la plus basse après la dose, ou,
- Si l'ECG à 6 heures après la première dose montre un nouveau bloc AV de deuxième degré ou de grade supérieur.

Si l'ECG à 6 heures après la première dose indique un intervalle QTc \geq 500 ms, les patients doivent être surveillés durant la nuit.

FINGOLIMOD peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Mesurer la pression artérielle régulièrement chez tous les patients.

Effets ophtalmologiques

Fingolimod peut causer un oedème maculaire avec ou sans symptômes.

- Une évaluation ophtalmique devrait être effectuée 3-4 mois après l'initiation du traitement chez tous les patients, et à tout moment chez tout patient se plaignant de troubles visuels.
- Les patients diabétiques ou les antécédents de uvéite sont exposés à un risque accru d'œdème maculaire et doivent subir une évaluation ophtalmique avant d'amorcer la thérapie MAR-FINGOLIMOD et d'avoir des évaluations ophtalmiques régulières tout en recevant une thérapie MAR-FINGOLIMOD.

Effets hépatiques

Fingolimod peut augmenter les transaminales hépatiques.

- Obtenir les niveaux de transaminase et de bilirubine avant le début du traitement si aucun résultat récent (c'est-à-dire dans les 6 derniers mois) n'est disponible, tous les 3 mois pendant la première année de traitement et périodiquement par la suite en l'absence de symptômes ou lorsque les symptômes suggestives de lésions hépatiques se développent.

Grossesse

- MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les femmes (n les notamment les adolescentes) enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception efficace.
- Les femmes en âge de procréer, notamment les adolescentes, leurs parents (ou représentants légaux) et leurs soignants doivent être informées du risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'une contraception efficace avant l'initiation du traitement, pendant et au cours de 2 mois suivant le traitement par MAR-FINGOLIMOD.

Cardiovasculaires

L'initiation du traitement fingolimod est associée à une diminution de la fréquence cardiaque, à un prolongement des intervalles PR et à des retards de conduction AV, ce qui exige que les patients soient surveillés pendant au moins 6 heures après avoir reçu la première dose de MAR-FINGOLIMOD (voir les avertissements et Précautions-bradyarythmie; -Allongement de PR intervalle et-[AV] Block; -Surveillance pendant le réamorçage de la thérapie après l'interruption). Fingolimod est également associé à l'allongement de l'intervalle QTc (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS-prolongement de l'intervalle QTc).

Bradyarythmie

Diminution de la fréquence cardiaque

L'initiation du traitement fingolimod entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque. Après la première dose de 0,5 mg, la diminution de la fréquence cardiaque est maximale dans les 6 heures suivant le dosage. La fréquence cardiaque revient progressivement à la ligne de base pendant environ un mois au cours d'un traitement chronique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique – fréquence cardiaque et rythme).

On a rarement observé des fréquences cardiaques inférieures à 40 battements par minute (voir

RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patients qui ont présenté une bradycardie dans les essais cliniques contrôlés sur la sclérose en plaques étaient généralement asymptomatiques, mais certains patients (0,5 % recevant 0,5 mg de fingolimod et 0,2 % des patients recevant le placebo) ont présenté des symptômes légers à modérés, y compris l'hypotension, les étourdissements, la fatigue, les palpitations, la dyspnée, l'arythmie et/ou des douleurs thoraciques ou un malaise thoracique, qui ont disparu dans les 24 premières heures du traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, ECG Résultats et dysarythmie ; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions pharmacodynamiques et ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - rythme cardiaque et rythme).

Conditions lorsque MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé

Les essais cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques excluent les patients souffrant de plusieurs maladies cardiovasculaires et/ou de facteurs de risque. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires conditions et/ou facteurs de risque et les effets connus du MAR-FINGOLIMOD sur la fréquence cardiaque et la conduction cardiaque, MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas être utilisés chez les patients ayant les conditions suivantes.

- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une histoire ou la présence du bloc cardiaque sino-auriculaire, l'histoire de la syncope récurrente ou de la bradycardie symptomatique, ou le prolongement significatif du QT (intervalle QTc >470 msec chez les femmes, ou >450 msec chez les hommes) ou chez les patients présentant des facteurs de risque pertinents pour le prolongement du QT (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie ou prolongement du QT congénital), en raison du risque de perturbations cardiaques graves. Chez les patients pour lesquels MAR-FINGOLIMOD n'est pas contre-indiqué, si une décision est prise d'entreprendre un traitement, ces patients doivent être évalués par un cardiologue avant l'initiation du traitement, pour évaluer la pertinence et pour déterminer le suivi le plus approprié stratégie, qui devrait être au moins du jour au lendemain.
- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les patients avec antécédents d'arrêt cardiaque, une hypertension non maîtrisée ou une apnée du sommeil grave non traitée, car une bradycardie importante peut être mal tolérée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients pour lesquels MAR-FINGOLIMOD n'est pas contre-indiqué, si une décision est prise d'entreprendre un traitement, ces patients doivent être évalués par un cardiologue avant l'initiation du traitement, pour évaluer la pertinence et pour déterminer le suivi le plus approprié stratégie, qui devrait être au moins du jour au lendemain.
- Fingolimod n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'arythmie nécessitant un traitement avec la classe Ia (p. ex. quinidine, disopyramide) ou la classe III (p. ex., amiodarone, sotalol) antiarythmiques médicaments. Les médicaments antiarythmiques de classe Ia et III ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients atteints de bradycardie. (voir CONTRE-INDICATIONS).

- Il y a peu d'expérience avec les fingolimod chez les patients qui reçoivent une thérapie concomitante avec des bêta-bloquants, des bloqueurs de canaux calciques (comme le vérapamil ou le diltiazem), ou d'autres substances qui peuvent diminuer la fréquence cardiaque (p. ex., digoxine, inhibiteurs de la cholinestérase ou pilocarpine). Puisque l'initiation du traitement fingolimod est également associée à une bradycardie (voir «diminution de la fréquence cardiaque»), l'utilisation concomitante de ces substances durant l'initiation MAR-FINGOLIMOD peut être associée à une bradycardie sévère et à un blocage cardiaque. En raison de l'effet additif potentiel sur la fréquence cardiaque, MAR-FINGOLIMOD ne devrait pas être initié chez les patients qui sont traités concurremment avec ces substances. Si le traitement par MAR-FINGOLIMOD est jugé nécessaire, il faudrait demander des conseils à un cardiologue au sujet d'un aiguillage vers des médicaments qui ne réduisent pas la fréquence cardiaque ou la surveillance appropriée (par exemple, au moins une surveillance de la nuit) pendant l'initiation au traitement, si les médicaments à taux cardiaque ne peuvent pas être abandonnés (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Pour les patients ayant une des conditions ci-dessus, le traitement ne devrait être envisagé que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques connus.

Surveillance de la première dose

- Pour tous les patients, obtenir un ECG et mesurer la pression artérielle avant et 6 heures après la première dose.
- Surveiller tous les patients pour les signes et les symptômes de bradyarythmie, avec pouls horaire et des mesures de pression artérielle, pendant au moins 6 heures après la première dose.
- Si des symptômes de bradyarythmie ou de bloc AV se produisent, Amorcez la gestion appropriée, avec la surveillance continue (par exemple, surveillance continue d'ECG) jusqu'à ce que les symptômes aient résolus.
- Si un patient a besoin d'intervention pharmacologique pendant la période d'observation de la première dose, un suivi continu du jour (par exemple, une surveillance continue de l'ECG) dans un établissement médical devrait être institué et la stratégie de surveillance de la première dose devrait être répétée lorsque la seconde dose de FINGOLIMOD est administrée.

Surveillance prolongée, jusqu'à ce que les conclusions soient résolues, est également nécessaire

- si la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la dose est <45 bpm, ou si elle est la valeur la plus faible après l'administration de la dose (suggérant que l'effet pharmacodynamique maximum sur le cœur n'a pas encore manifesté) ou
- Si l'ECG à 6 heures après la première dose montre un nouveau bloc AV de deuxième degré ou de grade supérieur.

Si l'ECG à 6 heures après la première dose indique un intervalle QTc \geq 500 ms, les patients doivent être surveillés durant la nuit.

PR Prolongation Intervalle et Bloc Atrioventriculaire (AV)

L'initiation du traitement Fingolimod a été associée à l'allongement des intervalles PR et aux retards de conduction AV. L'augmentation maximale de l'intervalle de PR se produit à environ 6 h après le dosage. Dans les essais cliniques contrôlés de phase III, l'incidence du bloc AV de premier degré sur ECG 6 h après la première dose était de 4,7 % chez les patients recevant Fingolimod 0,5 mg et de 1,5 % chez les patients recevant le placebo, tandis que l'incidence du bloc AV de 2e degré Mobitz type 1 était de 0,2 % pour Fingolimod 0,5 mg et 0 pour placebo. Sur la surveillance Holter 2e degré AV Block, Mobitz type 1 (Wenckebach), a été signalé dans 3,4% des patients recevant fingolimod 0,5 mg et 2% des patients sur le placebo, tandis que 2:1 bloc AV a été rapporté dans 1,7% des patients recevant fingolimod 0,5 mg, mais pas chez tous les patients recevant un placebo. Les anomalies de conduction étaient généralement passagères, asymptomatiques et résolues au cours des 24 premières heures de traitement. On a signalé des cas isolés de bloc AV de transition spontanée et transitoire complet au cours de l'utilisation post-commercialisation de fingolimod (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, résultats ECG et bradyarythmie;) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions pharmacodynamiques; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie-fréquence cardiaque et rythme).

Surveillance pendant le réamorçage de la thérapie après l'interruption

Si la thérapie MAR-FINGOLIMOD est interrompue pendant plus de 2 semaines, après le premier mois de traitement, les effets sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent se reproduire lors de la réintroduction du traitement FINGOLIMOD et les mêmes précautions que pour la première dose devraient s'appliquer (c.-à-d., moniteur pendant au moins 6 heures après la première dose). Dans les deux premières semaines de traitement, les procédures de première dose sont recommandées après une interruption d'un jour ou plus. Pendant les semaines 3 et 4 du traitement, les procédures de première dose sont recommandées après une interruption de traitement de plus de 7 jours.

Allongement QTc

Fingolimod est associée à l'allongement de l'intervalle QTc (voir EFFETS INDÉSIRABLES, résultats de l'ECG; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions pharmacodynamiques; ET LES ACTIONS ET LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique Etude approfondie du QT).

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT des doses de 1,25 mg ou 2,5 mg de fingolimod à l'état stationnaire, lorsqu'un effet chronotropes négatif de fingolimod était encore présent, le traitement fingolimod a entraîné une prolongation de la QTcI, avec la limite supérieure du 90% ci $\leq 13,0$ ms dans les des études sur la sclérose en plaques, des effets cliniquement pertinents sur le prolongement de l'intervalle QTc n'ont pas été observées. Cependant, les patients à risque d'allongement du QT ont été exclus des études cliniques.

Comme l'initiation du traitement fingolimod entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et, par conséquent, un prolongement de l'intervalle QT, les MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un prolongement QT significatif (intervalle QTc >470 msec chez les femmes, ou >450 msec chez les hommes) ou dans les patients présentant des facteurs de risque pertinents pour le prolongement du QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou prolongement du QT congénital). Si une décision est prise

d'entreprendre un traitement, ces patients devraient être évalués par un cardiologue avant le début du traitement, pour évaluer les qualités et pour déterminer la surveillance la plus appropriée, qui devrait être au moins une nuit.

Fingolimod n'a pas été étudié chez des patients traités avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT. Étant donné que le risque d'allongement de l'intervalle QT devrait être plus élevé chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT, l'utilisation de MAR-FINGOLIMOD avec ces médicaments doit être évitée. Si une décision est prise d'entreprendre un traitement, ces patients devraient être évalués par un cardiologue avant le début du traitement, pour évaluer les qualités et pour déterminer la surveillance la plus appropriée, qui devrait être au moins une nuit.

De nombreux médicaments qui causent un prolongement QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes, un tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Les torsade de pointes peuvent être asymptomatiques ou éprouvées par le patient comme des étourdissements, des palpitations, des syncopes ou des convulsions. Si elle est soutenue, torsade de pointes peut progresser vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque soudaine.

Effets de pression artérielle

Dans les essais cliniques de la sclérose en plaques, les patients traités avec fingolimod 0,5 mg avaient une augmentation moyenne d'environ 2 mmHg dans la pression systolique, et approximativement 1 mmHg dans la pression diastolique, d'abord détecté après environ 1 mois de traitement initiation, et persistant avec le traitement continu. Dans des études contrôlées portant sur 854 patients atteints de sclérose en plaques traités par fingolimod 0,5 mg et 511 patients atteints de sclérose en plaques sous placebo, l'hypertension a été signalée comme effet indésirable chez 5 % des patients sous fingolimod 0,5 mg et chez 3 % des patients sous placebo. La tension artérielle doit être surveillée pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD.

Immunitaire

Infections

Un effet pharmacodynamique de base du fingolimod est une réduction dose- dépendante du comptage des lymphocytes périphériques à 20-30% des valeurs de base. Cela est dû à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Comme l'élimination des fingolimod après l'arrêt des MAR-FINGOLIMOD peut prendre jusqu'à 2 mois, la récupération des numérations des lymphocytes périphériques aux valeurs de référence est progressive (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique). MAR-FINGOLIMOD peut donc augmenter le risque d'infections, y compris les infections opportunistes (voir LES EFFETS INDÉSIRABLES) pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'interruption du traitement. Continuer la surveillance des infections pendant cette période.

MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les patients à un risque accru d'infections opportunistes et chez les patients souffrant d'infections actives graves, y compris les infections chroniques bactériennes, fongiques ou virales actives (voir CONTRE-INDICATIONS).

Avant d'amorcer et Pendant le traitement avec MAR-FINGOLIMOD, les précautions suivantes doivent être prises:

- Obtenir une CBC avant d'amorcer un traitement s'il n'y a pas de résultat récent (c'est-à-dire dans les 6 mois ou après l'arrêt de la thérapie préalable). Le traitement par MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être initié lorsque les numérations des lymphocytes sont systématiquement inférieures à la normale.
- Le traitement ne doit pas être initié quand il y a des signes et des symptômes d'une infection bactérienne, fongique ou virale active grave. Instruire les patients à signaler rapidement les symptômes ou les signes évocateurs de toute infection, pendant et pendant jusqu'à 2 mois après l'interruption du traitement, pour faciliter le diagnostic précoce et l'initiation des traitements appropriés (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, patient Renseignements sur les conseils).
- Déterminer l'état vaccinal pour VZV. Les patients doivent être évalués pour leur immunité à la varicelle (varicelle) avant le traitement MAR-FINGOLIMOD. Il est recommandé que les patients sans un professionnel de la santé ont confirmé l'histoire de la varicelle ou la documentation d'un cours complet de la vaccination avec le vaccin contre la varicelle subir des tests d'anticorps au virus varicelle-zona (VZV) avant d'amorcer MAR-FINGOLIMOD thérapie. Un cours complet de vaccination pour les patients ayant un anticorps négatif avec le vaccin contre la varicelle est recommandé avant de commencer le traitement par le MAR- FINGOLIMOD, s'il n'est pas contre-indiqué (voir effets indésirables des médicaments). Pour les patients nécessitant une vaccination, l'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD devrait être différée pendant 1 mois après la vaccination du patient, afin de permettre l'effet complet de la vaccination (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, vaccination Zona varicelle;) Avertissements et précautions, vaccination).

Dans l'étude clinique de 24 mois sur la sclérose en plaques contrôlée par placebo, le taux global d'infections (72 %) et d'infections graves (2 %) avec fingolimod 0,5 mg était semblable à celui du placebo. Cependant, la bronchite et la pneumonie étaient plus fréquentes chez les patients traités par fingolimod (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Les médecins devraient aviser les patients de la possibilité d'augmenter le risque d'infection et de vigilance nécessaire pendant le traitement et après l'interruption du traitement par MAR- FINGOLIMOD (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, effets du système immunitaire après Cessation du traitement). Pour les patients qui développent des infections graves, la suspension du traitement par MAR-FINGOLIMOD devrait être envisagée, et les avantages et les risques du traitement devraient être réévalués avant de réamorcer le traitement.

Infections herpétique

Deux patients sont morts d'infections herpétiques au cours d'essais contrôlés.. Une mort était due à une infection primaire disséminée de varicelle de zona et l'autre à l'encéphalite simplexe d'herpès. Dans les deux cas, les patients prenaient une dose de fingolimod de 1,25 mg (plus élevée que la dose recommandée de 0,5 mg) et avaient reçu une thérapie concomitante prolongée (plus de 5 jours) de corticostéroïdes pour traiter les rechutes de SP soupçonnées.

Des événements graves, menaçant la vie de la varicelle disséminée zona et l'herpès simplex infections, y compris les cas d'encéphalite et de défaillance multiviscérale, ont eu lieu avec fingolimod 0,5 mg dans le paramètre après. Un de ces événements, la réactivation disséminée du virus varicelle-zona chez un patient qui a reçu une thérapie concomitante prolongée de corticostéroïdes, a été fatale.

Les médecins devraient être vigilants pour les symptômes cliniques qui peuvent être suggestives d'infections herpétique graves. Les infections herpétique disséminées devraient être incluses dans le diagnostic différentiel lorsque les patients qui reçoivent des MAR-FINGOLIMOD présentent une récurrence de SP atypique ou une défaillance multiviscérale. Pour les cas d'infections herpétique disséminées, la thérapie antivirale et l'interruption du traitement MAR-FINGOLIMOD sont recommandées. Le traitement du zona devrait suivre les directives actuelles pertinentes.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains ont été fatals, ont été signalés dans le cadre de la post-commercialisation (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La LEMP est une infection opportuniste causée par le virus JC (JCV) qui ne se produit généralement que chez les patients qui sont immunodéprimés, ce qui peut être fatal ou entraîner une incapacité grave. Dans certains des cas signalés, le LEMP s'est produit chez des patients qui n'avaient pas été traités antérieurement avec le natalizumab, qui a une association connue avec LEMP, et chez les patients qui n'avaient pas déjà pris ou ne prenaient pas de mesures immunosuppresseurs ou immunomodulateurs médicaments. D'autres conditions médicales systémiques en cours entraînant une fonction de système immunitaire compromise n'ont pas été signalées dans la plupart de ces cas. Ces cas de LEMP ont eu lieu après environ 2-3 années de traitement. La relation entre le risque de LEMP et la durée du traitement n'est pas connue. Le taux d'incidence de la LEMP semble être plus élevé chez les patients au Japon; les raisons sont actuellement inconnues.

Les médecins doivent être vigilants pour que les symptômes cliniques ou les résultats de l'IRM qui peuvent être évocateurs d'une LEMP. Si LEMP est suspectée, MAR-FINGOLIMOD le traitement doit être suspendu jusqu'à ce que LEMP a été exclue. Les symptômes typiques associés avec LEMP sont diverses, les progrès au fil des jours, des semaines, et inclure progressivement de faiblesse sur un côté du corps ou la maladresse des membres, troubles de la vision, et des changements dans la pensée, de la mémoire et de l'orientation menant à la confusion et à des changements de personnalité.

Les résultats de l'IRM peuvent être apparents avant les signes ou symptômes cliniques. Des cas de LEMP, diagnostiqués à partir des résultats de l'IRM et de la détection de l'ADN JCV dans le liquide céphalorachidien en l'absence de signes ou symptômes cliniques spécifiques de la LEMP, ont été signalés chez des patients traités par des médicaments associés à la SP, dont fingolimod. Bon nombre de ces patients ont par la suite présenté des symptômes de LEMP. Par conséquent, il peut être utile de surveiller à l'aide de l'IRM les signes qui pourraient être compatibles avec la LEMP, et toute découverte suspecte devrait mener à une investigation plus poussée afin de permettre un diagnostic précoce de la LEMP, le cas échéant. Avant d'amorcer le traitement avec MAR_FINGOLIMOD, une IRM récente devrait être disponible. Au cours de

l'IRM de routine (conformément aux recommandations nationales et locales), les médecins doivent prêter attention aux lésions évocatrices de LEMP. On a signalé une baisse de la mortalité et de la morbidité liées à la LEMP après l'arrêt d'un autre médicament contre la SP associé à la LEMP chez des patients atteints de LEMP qui étaient initialement asymptomatiques comparativement aux patients atteints de LEMP qui présentaient des signes et symptômes cliniques caractéristiques au diagnostic. On ne sait pas si ces différences sont dues à la détection précoce et à l'arrêt du traitement de la SEP ou à des différences dans la maladie chez ces patients.

Méningite cryptococcique

Des cas de Méningite cryptococcique ont été signalés dans le cadre de l'après commercialisation, généralement après environ 2-3 années de traitement, mais peuvent se produire plus tôt. La relation entre le risque d'infection cryptococcal et la durée du traitement n'est pas connue (voir effets indésirables). Certains cas de Méningite cryptococcique ont été fatals. Les patients présentant des symptômes et des signes compatibles avec la Méningite cryptococcique devraient subir une évaluation diagnostique rapide et un traitement approprié devrait être amorcé si la Méningite cryptococcique est diagnostiquée.

Virus du papillome humain

Des cas d'infection par le virus du papillome humain (VPH), y compris des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au VPH, ont été rapportés pendant le traitement par fingolimod lors de l'expérience post-commercialisation (voir EFFETS INDÉSIRABLES). En raison des propriétés immunosuppressives de fingolimod, la vaccination contre le VPH doit être envisagée avant l'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD, en prenant en compte les recommandations concernant la vaccination. Un dépistage du cancer, y compris le test de Papanicolaou, est recommandé conformément aux qualités de soins.

Vaccination

- L'utilisation de vaccins vivants atténués pendant le traitement MAR-FINGOLIMOD et pendant deux mois après l'abandon du traitement n'est pas recommandée en raison du risque d'infection par le vaccin (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, infections).
- La vaccination peut être moins efficace pendant et pendant une période pouvant aller jusqu'à deux mois après l'interruption du traitement par MAR-FINGOLIMOD (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, effets du système immunitaire après l'arrêt du traitement;) (action et pharmacologie clinique, pharmacodynamique-système immunitaire).
- Pour les patients atteints de négatif anticorps IgG résultats de test pour le VZV en raison de l'absence d'exposition antérieure ou de la vaccination et qui n'ont pas de contre-indications pour le vaccin, l'intégralité de la vaccination avec le vaccin contre la varicelle est recommandée avant de débiter le traitement avec MAR-FINGOLIMOD.

L'Initiation de MAR-FINGOLIMOD traitement doit être reporté d'un mois après la vaccination, pour permettre le plein effet de la vaccination (voir mises en garde ET PRÉCAUTIONS d'emploi, vaccination varicelle-zona).

- Les recommandations concernant l'immunisation (groupes de risque courants et spécifiques) émanant du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php>) des experts locaux en matière de maladies infectieuses devraient être considérées lors de l'évaluation de la nécessité d'autres vaccins, avant de commencer et Pendant le traitement avec MAR- FINGOLIMOD.

Effets sur le système immunitaire après l'arrêt du traitement

Si une décision est prise pour arrêter le traitement avec MAR-FINGOLIMOD, le médecin et le patient doivent être conscients que fingolimod reste dans le sang et a des effets pharmacodynamiques, tels que la diminution des numérations des lymphocytes pour un maximum de deux mois, après la dernière dose. Les numérations des lymphocytes retournent généralement à la fourchette normale dans les 2 mois suivant l'arrêt de la thérapie (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique-système immunitaire). Les médecins devraient aviser les patients de la possibilité d'un risque accru d'infections et d'une vigilance nécessaire pendant une période pouvant aller jusqu'à deux mois après l'interruption du traitement par MAR-FINGOLIMOD.

En raison des effets pharmacodynamiques continus de la fingolimod, le démarrage d'autres thérapies au cours des deux mois suivant l'arrêt de MAR-FINGOLIMOD garantit les mêmes précautions que le traitement concomitant avec le MAR-FINGOLIMOD. L'utilisation d'immunosuppresseurs peu de temps après l'arrêt de le MAR-FINGOLIMOD peut entraîner un effet additif sur le système immunitaire et, par conséquent, la prudence doit être appliquée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt de GILENYA)

Traitement antérieur et concomitant avec des thérapies antinéoplasiques, immunosuppresseurs ou à modulation immunitaire

La cogestion des thérapies anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou immunitaires-modulantes n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs du système immunitaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Pour la même raison, les corticostéroïdes devraient être administrés avec prudence et des décisions précises quant à la posologie et à la durée du traitement concomitant devraient être fondées sur un jugement clinique. La cogestion d'un court cours de corticostéroïdes (jusqu'à 5 jours selon les protocoles d'étude) n'a pas augmenté le taux global d'infection chez les patients traités par fingolimod dans les essais cliniques de phase III, comparativement au placebo.

Lors de la commutation vers ou à partir d'une autre maladie modifiant la thérapie avec des immunosuppresseurs ou des effets de modulation immunitaire, la demi-vie et le mode d'action de MAR-FINGOLIMOD et l'autre thérapie doivent être pris en considération afin d'éviter un effet immunitaire additif tout en même temps minimisant le risque de réactivation de la maladie. Avant d'amorcer le nouveau traitement, une nouvelle SRC devrait être disponible pour s'assurer que tous les effets immunitaires (p. ex. cytopénie) de la thérapie discontinuée ont été résolus.

Bêta-interféron, acétate de glatiramère ou fumarate de diméthyle

Le MAR-FINGOLIMOD peuvent généralement être démarrés immédiatement après l'interruption de l'interféron bêta, de l'acétate de glatiramère ou du fumarate de diméthyle, à condition que les effets immunitaires (p. ex. cytopénie) de ces thérapies aient été résolus.

Natalizumab ou tériflunomide

L'élimination des natalizumab prend habituellement jusqu'à 2-3 mois après l'interruption. Sans une procédure d'élimination accélérée, la clairance des tériflunomide du plasma peut prendre plusieurs mois (moyenne: 8 mois) et jusqu'à 2 ans. En raison de la longue demi-vie de natalizumab ou de tériflunomide, la prudence concernant les effets immunitaires additifs potentiels est nécessaire lors de la commutation des patients de ces thérapies à MAR-FINGOLIMOD. Une évaluation minutieuse des cas par cas concernant le moment de l'initiation du traitement MAR-FINGOLIMOD est recommandée.

Alemtuzumab

En raison des caractéristiques et de la durée des effets supprimeurs immunitaires alemtuzumab décrits dans sa monographie de produit, l'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD après alemtuzumab n'est pas recommandée à moins que les bienfaits du traitement MAR-FINGOLIMOD clairement l'emporter sur les risques pour chaque patient.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique

Une élévation des enzymes hépatiques, principalement alanine aminotransaminase (ALT) d'altitude, ont été signalés chez des patients de sclérose en plaques traités par le fingolimod. Dans les essais cliniques, une élévation de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou plus de l'ALT est survenue chez 8 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg, comparativement à 2 % des patients sous placebo. Les élévations de 5 fois la LSN sont survenues chez 2% des patients sous fingolimod 0,5 mg et 1% des patients recevant un placebo. Dans les essais cliniques, le fingolimod a été abandonnée si l'élévation de dépassement de 5 fois la LSN. La récurrence de l'ALT s'est produite avec la ré-chez certains patients, soutenir une relation de fingolimod. La majorité des élévations eu lieu dans les 6 à 9 mois de l'initiation du traitement et des taux sériques de transaminases niveaux de revenu à la normale dans un délai d'environ 2 mois après l'arrêt de fingolimod (voir effets INDÉSIRABLES, anomalies des Résultats Hématologiques et biologiques-la fonction Hépatique).

Pour tous les patients, récente (dans les 6 derniers mois) taux de transaminases et de la bilirubine, les niveaux devraient être disponibles avant l'initiation du traitement par le MAR-FINGOLIMOD. Pendant le traitement, les enzymes hépatiques doivent être évalués tous les 3 mois pendant la première année, et périodiquement par la suite. Si des transaminases hépatiques élever au-dessus de 5 fois la LSN, de plus en plus fréquentes de surveillance devrait être mis en place, notamment le taux sérique de la bilirubine et de la phosphatase alcaline (ALP) de mesure. Avec la confirmation répétée des transaminases du foie au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale, le traitement par le MAR-FINGOLIMOD doit être interrompu et seulement re-commence une fois que les transaminases hépatiques valeurs ont été normalisées. Les avantages et les risques du traitement doit être réévalué avant la ré-initiation de traitement.

Les Patients qui présentent des symptômes évocateurs d'une dysfonction hépatique, tels que inexplicables de vomissements, de douleurs abdominales, de la fatigue, l'anorexie, ou d'un ictère et/ou urines foncées, pendant le traitement, doit avoir des enzymes hépatiques vérifiées et MAR-FINGOLIMOD doit être interrompu si important de lésion du foie est confirmé (voir effets INDÉSIRABLES, anomalies des Résultats Hématologiques et biologiques, de la fonction Hépatique).

Les patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante peuvent être à un risque accru de développer des enzymes hépatiques élevées pendant le traitement MAR-FINGOLIMOD (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, populations spéciales;) (action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).

Néoplasme

Pour les patients traités avec des immunosuppresseurs ou des médicaments modulateurs immunitaires, il est possible d'augmenter le risque de lymphomes et d'autres tumeurs malignes, en particulier de la peau.

Lymphome

Des cas de lymphomes, 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). 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 fongicoïde) ont été signalés chez des patients traités par Fingolimod depuis la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Carcinome à cellules basales et autres néoplasmes cutanés

Des cas de carcinome basocellulaire et d'autres néoplasmes cutanés, y compris le mélanome, le carcinome épidermoïde, le carcinome à cellules de Merkel et le sarcome de Kaposi, ont été signalés chez des patients traités par Fingolimod (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La vigilance pour les néoplasmes cutanés est recommandée chez les patients recevant MAR-FINGOLIMOD. Les professionnels de la santé et les patients sont conseillés de surveiller les lésions cutanées suspectes avant d'amorcer le traitement et régulièrement pendant le traitement avec MAR-FINGOLIMOD. Si une lésion cutanée suspecte est observée, elle doit être évaluée rapidement.

En raison du risque de tumeur cutanée maligne, il faut conseiller aux patients traités par MAR-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 MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas recevoir en concomitance une photothérapie par rayonnement UVB ou une puvathérapie (photochimiothérapie).

Neurologiques

Syndrome de l'encéphalopathie réversible postérieure

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) ont été signalés ayant reçu une dose de 0,5 mg dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Les symptômes signalés comprenaient l'apparition soudaine de maux de tête sévères, des nausées, des vomissements, une altération de l'état mental, des troubles visuels et des convulsions; un état épileptique a été signalé en association avec le PRES. Les symptômes du PRES sont généralement réversibles, mais peut évoluer dans l'aveuglement ou d'une hémorragie cérébrale. Retard dans le diagnostic et le traitement peut entraîner des séquelles neurologiques permanentes. Si PRES de suspicion, MAR- FINGOLIMOD doit être interrompu.

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 MAR-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 de MAR-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 de Fingolimod. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on met fin au traitement par MAR-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 MAR-FINGOLIMOD et d'instaurer le traitement qui s'impose, au besoin.

Crises d'épilepsie

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre fingolimod à des patients souffrant de troubles convulsifs préexistants. Dans les études pivotales, les cas de crises convulsives ont été plus fréquents chez les patients traités par le fingolimod que dans les groupes témoins respectifs (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au cours des essais cliniques). On ne sait pas si ces événements étaient liés aux effets de la SEP seuls, au fingolimod ou à une combinaison des deux.

Ophthalmologique

Œdème maculaire

Un œdème maculaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème maculaire) avec ou sans symptômes visuels a été signalé chez 0,4 % des patients traités par fingolimod 0,5 mg

comparativement à 0,1 % des patients sous placebo. L'œdème maculaire a été diagnostiqué principalement dans les premiers 3-4 mois de la thérapie. Certains patients présentaient une vision floue ou diminuaient l'acuité visuelle, mais d'autres étaient asymptomatiques et diagnostiqués à l'examen ophtalmique de routine. L'œdème maculaire s'est généralement amélioré ou résolu avec ou sans traitement après l'abandon de la drogue, mais certains patients avaient une perte d'acuité visuelle résiduelle, même après la résolution de l'œdème maculaire. Dans les essais cliniques, le traitement par fingolimod a été interrompu lorsque les patients ont développé un œdème maculaire et n'ont pas été réamorçés lorsque l'événement indésirable a été résolu.

Une évaluation ophtalmique est recommandée 3-4 mois après l'initiation au traitement. Si les patients signalent des perturbations visuelles à tout moment pendant la thérapie MAR-FINGOLIMOD, une évaluation du fond, y compris le macula, doit être effectuée (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, information sur le counselling des patients).

Il est recommandé que MAR-FINGOLIMOD soit discontinué si un patient développe un œdème maculaire. La poursuite du traitement chez les patients souffrant d'œdème maculaire n'a pas été évaluée. Une décision sur la question de savoir si la thérapie MAR-FINGOLIMOD doit être réamorcée après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les avantages et les risques potentiels pour le patient individuel.

Œdème maculaire chez les patients souffrant d'antécédents de uvéite ou de diabète sucré

Les patients ayant des antécédents de uvéite et les patients diabétiques sont exposés à un risque accru d'œdème maculaire (voir effets indésirables, œdème maculaire). Les patients atteints de sclérose en plaques avec diabète sucré concomitant ont été exclus des essais cliniques avec fingolimod. Dans d'autres essais cliniques avec fingolimod qui comprenait des patients diabétiques, le taux d'œdème maculaire a été plusieurs fois plus élevé chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques, et l'œdème maculaire a été deux fois plus fréquente chez les patients traités avec fingolimod (diabétiques et non diabétiques) par rapport aux patients recevant un traitement de contrôle.

En plus d'une évaluation ophtalmique avant d'amorcer la thérapie MAR-FINGOLIMOD et à 3-4 mois après le début du traitement, des évaluations régulières de suivi sont recommandées pour les patients atteints de sclérose en plaques diabétiques souffrant de diabète sucré ou une histoire de uvéite tout en recevoir une thérapie MAR-FINGOLIMOD.

Respiratoire

Dose-dépendante des réductions du volume expiratoire forcé plus de 1 seconde (FEV1) et la diffusion de la capacité pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) ont été observés chez des patients traités par fingolimod dès l'âge de 1 mois après le début du traitement (voir effets INDÉSIRABLES, Respiratoire). Les changements dans FEV1 semblent réversibles après l'arrêt du traitement, mais il n'y a pas suffisamment d'information pour déterminer la réversibilité de la diminution de la DLCO après l'arrêt du médicament.

Spirométrie normales de l'évaluation de la fonction respiratoire et de l'évaluation de la DLCO doit être effectuée pendant le traitement avec MAR-FINGOLIMOD si cliniquement indiqué.

La sclérose en plaques les patients accusant une atteinte de la fonction respiratoire (par

exemple, la fibrose pulmonaire, le diagnostic de tuberculose pulmonaire active, anomalies des tests de fonction pulmonaire) ont été exclus de fingolimod essais cliniques.

MAR-FINGOLIMOD doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de graves maladies respiratoires, la fibrose pulmonaire, modérée et sévère d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie- Fonction Pulmonaire).

Métabolique

Les taux de Cholestérol Total, de Cholestérol LDL et de Triglycérides

Fingolimod traitement entraîne une augmentation des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides (voir la section effets INDÉSIRABLES, le taux de Cholestérol et de Triglycérides). Ces observations doivent être prises en considération lors du traitement de patients atteints de pré-existants, de l'hyperlipidémie, de l'athérosclérose, ou de cardiopathie ischémique.

Psychiatrique

Dépression et idéation suicidaire:

On sait que la dépression et les idées suicidaires se produisent à une fréquence accrue dans la population atteinte de SP. Une relation entre la survenue d'une dépression et / ou d'idées suicidaires et l'utilisation du fingolimod dans la population atteinte de SP n'a pas été établie. Il faut conseiller aux patients, aux familles et aux soignants des patients traités par MAR-FINGOLIMOD de surveiller l'apparition de tout symptôme de dépression et / ou d'idées suicidaires et de signaler immédiatement ces symptômes aux prestataires de soins de santé pour une évaluation rapide.

Fonction Sexuelle/Reproduction

Travail et accouchement

Il n'y a pas de données sur les effets de fingolimod sur le travail et la livraison.

L'infertilité

Les données issues d'études précliniques ne suggèrent pas que le fingolimod serait associé à un risque accru de fertilité réduite.

Toxicité pour la reproduction féminine

Basé sur des données animales, Fingolimod est potentiellement tératogène (voir mises en GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations Particulières, femmes Enceintes).

Toxicité pour la reproduction masculine

Les données disponibles ne suggèrent pas que le Fingolimod serait associé à un risque accru de toxicité foetale médiée par les mâles.

Populations spéciales

Femmes en potentiel de procréation/contraception : MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les femmes (notamment les adolescentes) enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, avant l'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD chez les femmes en âge de procréer, le résultat du test de grossesse doit être négatif et des conseils doivent être fournis concernant le risque grave pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD et au cours des 2 mois après l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD. Étant donné que le fingolimod prend environ 2 mois pour être éliminé de l'organisme après l'arrêt du traitement (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie-Système immunitaire), si une femme tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée du risque pour le fœtus.

Femmes enceintes : MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les femmes (notamment les adolescentes) enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas une contraception efficace (voir CONTRE-INDICATIONS). Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes.

Les données humaines disponibles (données post-commercialisation et informations du registre des grossesses) suggèrent que l'utilisation du Fingolimod est associée à un risque accru de malformations congénitales majeures globales (environ 5%) lorsqu'il est administré pendant la grossesse par rapport à la prévalence observée dans la population générale (2 à 4%).

Le schéma des malformations rapportées pour le Fingolimod est similaire à celui observé dans la population générale, cependant, une prévalence accrue des malformations majeures spécifiques suivantes a été observée :

- Cardiopathie congénitale telle que la communication inter-auriculaire
- Anomalies rénales
- Anomalies musculo-squelettiques

Si une femme tombe enceinte pendant qu'elle prend MAR-FINGOLIMOD, le traitement doit être rareté. MAR-FINGOLIMOD doit être arrêté 2 mois avant de planifier une grossesse. Un avis médical doit être donné concernant le risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement et un examen de suivi médical doit être effectué (p.ex. examen par échographie). Aussi, la possibilité d'une exacerbation grave de la maladie doit être envisagée chez les femmes qui arrêtent de prendre MAR-FINGOLIMOD en raison d'une grossesse ou d'une grossesse planifiée, et les patientes doivent consulter leur médecin sur les alternatives possibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reprise de l'activité de la maladie (rebond) et forte aggravation de l'incapacité après l'arrêt de GILENYA et Effets sur le système immunitaire après l'arrêt du traitement).

Des études sur les animaux ont montré que la fingolimod induit une toxicité pour la

reproduction, y compris la perte foetale et le tératogène lorsqu'ils sont administrés aux animaux gravides. Lorsque la fingolimod a été administrée par voie orale à des rats gravides pendant la période de organogenèse, on a observé une augmentation des incidences des malformations fœtales et de la létalité foetale embryonnaire à partir de doses correspondant à 2 fois l'exposition chez l'homme au dose recommandée de 0,5 mg. Les malformations viscérales les plus courantes chez les rats incluait une tronc persistante artériel et une anomalie septique ventriculaire. L'administration orale de fingolimod aux lapins gravides durant la organogenèse a entraîné une augmentation de l'incidence de la létalité foetale et du retard de croissance fœtale à des doses semblables à celles de l'homme à la dose recommandée de 0,5 mg (voir **TOXICOLOGIE**).

Registre d'exposition de grossesse: Il ya un registre qui surveille les résultats de grossesse chez les femmes exposées à MAR-FINGOLIMOD pendant la grossesse. Si un patient devient enceinte en pregnant MAR-FINGOLIMOD, les médecins sont encouragés à signaler cet événement en appelant le registre de grossesse à 1-855-627-2261 ou en visitant www.marcanpharma.com.

Femmes allaitantes: Le fingolimod est excrété dans le lait des animaux traités au cours de la lactation. Il n'y a pas de données sur les effets de fingolimod sur l'enfant allaité au sein ou les effets de fingolimod sur la production de lait. Puisque beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque de réactions indésirables graves à fingolimod chez les nourrissons, les femmes recevant des MAR-FINGOLIMOD ne devez pas allaiter.

Insuffisance Hépatique: MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave (classe C de l'enfant-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Bien qu'aucun rajustement de dose ne soit nécessaire chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère ou modérée, il faut mettre en garde la prudence lors de l'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD chez ces patients (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, pharmacocinétique-populations spéciales et conditions).

Patients ayant des antécédents de maladie du foie préexistante ont été exclus de MS essais cliniques et il n'est pas connu si ces patients sont à un risque accru de développer une élévation des tests de la fonction hépatique, de plus en plus graves du foie, de blessures ou d'autres effets indésirables pendant le traitement par le fingolimod (voir mises en garde **ET PRÉCAUTIONS**, Hépatique/Biliaire/Pancréatique).

Insuffisance Rénale: La prudence est recommandée lors de l'utilisation de MAR-FINGOLIMOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations Particulières et états pathologiques).

Pédiatrie (< 18 ans d'âge): MAR-FINGOLIMOD n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Gériatrie (> 65 ans d'âge): Les études cliniques de fingolimod n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour évaluer l'efficacité et la sécurité dans

ce groupe d'âge. En raison de la plus grande fréquence des fonctions hépatiques, rénales, immunitaires, pulmonaires et cardiovasculaires réduites, d'autres maladies concomitantes et d'une pharmacothérapie concomitante, le traitement par MAR-FINGOLIMOD mérite d'être mis en garde et peut nécessiter des surveillance chez les patients gériatriques (voir CONTRE- INDICATIONS ET AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS).

Information sur les conseils aux patients

L'information du consommateur est incluse dans le paquet de MAR-FINGOLIMOD distribué au patient. Les patients recevant MAR-FINGOLIMOD devraient également recevoir les informations suivantes par le médecin et/ou le pharmacien:

1. Général

Résumez pour les patients les avantages et les risques potentiels de traitement avec MAR-FINGOLIMOD.

Dites aux patients de prendre MAR-FINGOLIMOD une fois par jour, comme prescrit. Dites aux patients de ne pas interrompre le MAR-FINGOLIMOD sans en discuter d'abord avec le médecin traitant.

2. Effets cardiovasculaires et surveillance de première dose

Aviser les patients que l'initiation du traitement fingolimod entraîne une diminution de la fréquence cardiaque. Informer les patients qu'ils devront faire surveiller leur fréquence cardiaque et leur pression artérielle dans le Cabinet du médecin ou dans tout autre établissement médical pendant au moins 6 heures après la première dose, et qu'ils seront tenus d'avoir un ECG effectué avant le dosage et à la fin de la période de surveillance de 6 heures. Informez également les patients que, en cas d'enregistrement d'ECG anormal, fréquence cardiaque très lente à la fin de la période d'observation de 6 heures, ou les symptômes de bradyarythmie, ils devront être surveillés plus longtemps, peut-être pendant la nuit, jusqu'à ce que les résultats ont résolu. Les symptômes de bradyarythmie peuvent inclure des étourdissements ou des palpitations. Aviser les patients que si la fingolimod est interrompue pendant plus de deux semaines, des effets semblables à ceux observés sur l'initiation au traitement peuvent être observés et l'observation pendant au moins 6 heures, y compris l'évaluation périodique de la fréquence cardiaque, sera nécessaire sur le traitement ré- initiation.

3. Risque d'infection

Informez les patients qu'ils peuvent être plus susceptibles d'obtenir des infections lors de la prise de MAR-FINGOLIMOD, et qu'ils doivent communiquer avec leur médecin si elles développent des symptômes d'infection. Aviser les patients qu'il ya le potentiel d'effets additifs du système immunitaire si la thérapie par corticostéroïde est nécessaire. Aviser les patients que l'utilisation de certains vaccins doit être évitée pendant le traitement par MAR- FINGOLIMOD et pendant 2 mois après l'interruption. Aviser les patients qui n'ont pas eu la varicelle ou la vaccination avec le vaccin contre la varicelle que la vaccination est recommandée avant de commencer le traitement avec MAR- FINGOLIMOD.

4. Augmentation de la pression artérielle

Informez les patients qu'une augmentation de la pression artérielle peut se produire pendant le

traitement chronique avec MAR-FINGOLIMOD et que la surveillance régulière de la pression artérielle doit être entreprise.

5. *Augmentation de l'enzyme hépatique*

Informez les patients que les MAR-FINGOLIMOD peuvent augmenter les enzymes hépatiques. Avisez les patients que des tests sanguins réguliers seront effectués et qu'ils devraient communiquer avec leur médecin s'ils ont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fatigue, de l'anorexie ou de l'ictère ou de l'urine foncée pendant le traitement.

6. *Œdème maculaire*

Avisez les patients que les MAR-FINGOLIMOD peuvent causer un œdème maculaire et qu'ils doivent communiquer avec leur médecin s'ils subissent des changements dans leur vision. Informez les patients atteints de diabète sucré ou une histoire de uvéite que leur risque d'œdème maculaire est augmenté.

7. *Effets respiratoires*

Avisez les patients qu'ils doivent communiquer avec leur médecin s'ils subissent une nouvelle apparition ou une aggravation de la dyspnée.

8. *Risque foetal*

Il a été démontré que le fingolimod était potentiellement tératogène au cours des études sur les animaux. Il est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer (notamment les adolescentes) qui n'utilisent pas une contraception efficace et chez les femmes enceintes.

- Un résultat de test de grossesse négatif doit être confirmé avant le début du traitement, et il doit être répété à des intervalles appropriés.
- Les femmes en âge de procréer, notamment les adolescentes, leurs parents (ou représentants légaux) et leurs soignants doivent être conseillées avant l'initiation du traitement et régulièrement par la suite sur les risques graves de MAR-FINGOLIMOD pour le fœtus.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au cours des deux mois après l'arrêt du traitement.
- Pendant le traitement, les femmes ne doivent pas tomber enceintes. Si une femme tombe enceinte pendant le traitement, MAR-FINGOLIMOD doit être arrêté. Lors de l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD en raison d'une grossesse ou pour planifier une grossesse, le retour éventuel de l'activité de la maladie doit être envisagé. Un avis médical doit être donné concernant le risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement par MAR-FINGOLIMOD et des examens par échographie doivent être effectués.
- MAR-FINGOLIMOD doit être arrêté 2 mois avant de planifier une grossesse.

9. *Interactions médicamenteuses*

Avisez les patients que l'utilisation concomitante de certains médicaments cardiaques peut augmenter le risque de bradyarythmie avec l'administration de la première dose de MAR-FINGOLIMOD et leur demander de fournir des renseignements sur tous les médicaments actuellement pris.

Aviser les patients que la cogestion des thérapies anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou immunitaires n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs du système immunitaire.

10. *Persistance des effets MAR-FINGOLIMOD après l'abandon de la drogue*

Aviser les patients que MAR-FINGOLIMOD reste dans le sang et continue d'avoir des effets, y compris la diminution des numérations des lymphocytes sanguins, jusqu'à 2 mois après la dernière dose.

11. *Risque de cancer de la peau*

Informez le patient que des cas de cancer de la peau ont été rapportés chez des patients atteints de SEP traités par Fingolimod et qu'il doit donc surveiller et signaler toute lésion suspecte avant le début du traitement par MAR-FINGOLIMOD et pendant celui-ci. Il faut conseiller au patient de limiter son exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.

12. *Cas de LEMP*

Dire au patient que des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus après environ 2 à 3 ans de monothérapie, mais que la relation exacte entre ces cas et la durée du traitement est inconnue.

13. *Risque de reprise de l'activité de la maladie et forte aggravation de l'incapacité*

Informez le patient qu'après l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD, les symptômes de SEP peuvent réapparaître et être pires que ce qu'ils étaient avant ou pendant le traitement. Conseiller au patient de communiquer avec son médecin si ses symptômes de SEP s'aggravent après l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD.

14. *Symptômes de SEPR*

Dire au patient que les symptômes du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) peuvent comprendre la survenue soudaine d'une céphalée intense, de confusion, de convulsions et de changements de la vision.

15. *Risque de lésions pseudotumorales*

Informez le patient qu'une affection caractérisée par des lésions cérébrales inhabituellement volumineuses associée à une poussée de SEP a été signalée rarement chez des patients traités par Fingolimod (il s'agit de lésions dites pseudotumorales). Indiquer au patient qu'en cas de poussée grave, un examen d'IRM peut être effectué pour évaluer cette affection et que la décision d'arrêter le traitement pourra être prise au cas par cas.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables des médicaments

Au total, 1703 patients sur fingolimod (0,5 ou 1,25 mg) ont constitué la population de sécurité dans les deux études de phase III (D2301 et D2302) pour approbation chez les patients atteints de sclérose en plaques (voir ESSAIS CLINIQUES). L'étude D2301 (FREEDOMS) était une étude clinique contrôlée par placebo de 2 ans impliquant 1272 patients atteints de sclérose en plaques traités avec du fingolimod (854:425 sur fingolimod 0,5 mg, 429 sur fingolimod 1,25 mg) ou un

placebo (418). Dans cette étude, les effets indésirables les plus graves (AEs) pour la dose thérapeutique recommandée de 0,5 mg étaient les infections, l'œdème maculaire et la bradycardie ou les blocs-sur l'initiation du traitement (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS). Les AEs les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$ et plus fréquente qu'avec le placebo) ont rapporté la dose de 0,5 mg: maux de tête, grippe, diarrhée, douleurs dorsales, élévations de l'enzyme hépatique et toux. Le seul événement indésirable qui a conduit à plus de 1% des patients recevant fingolimod 0,5 mg pour arrêter la thérapie était les élévations sériques de transaminase, entraînant l'arrêt de médicament chez 3,8% des patients.

L'étude D2302 (TRANSFORMATIONS) était une étude contrôlée de 1 an utilisant l'interféron bêta-1 a comme comparateur impliquant 1280 patients atteints de sclérose en plaques traitées avec fingolimod (849:429 sur fingolimod 0,5 mg, 420 sur fingolimod 1,25 mg) ou interféron bêta-1a (431). Dans l'étude D2302, les AES les plus fréquemment signalés (10%), les AEs graves et les AES menant à l'interruption étaient généralement semblables à ceux signalés dans des études contrôlées par placebo, compte tenu des différences dans la durée de l'étude.

Essais cliniques réactions indésirables des médicaments

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les effets indésirables des médicaments les informations issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Traitement les événements indésirables émergents (AEs) sont répertoriés selon la classe d'organes du système MedDRA.

Tableau 1 - Traitement des AEs émergents se produisant dans $\geq 1\%$ des patients dans l'étude D2301, et rapporté pour fingolimod 0,5 mg à $\geq 1\%$ de taux plus élevé que pour

Système primaire classe d'orgue préférence terme	Placebo N=418 (%)	Fingolimod 0,5mg N=425 (%)
Infections		
Infections virales grippales	41 (9,8)	55 (12,9)
Bronchite	15 (3,6)	34 (8,0)
Sinusite	19 (4,5)	28 (6,6)
Gastro-entérite	13 (3,1)	19 (4,5)
Pneumonie*	1 (0,2)	2 (0,5)
Infections virales de l'herpès*	33 (7,9)	37 (8,7)
Infections de Tinea	6 (1,4)	16 (3,8)
Troubles cardiaques		
Bradycardie	4 (1,0)	15 (3,5)
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	96 (23,0)	107 (25,2)
Vertiges	23 (5,5)	31 (7,3)
Paresthésie	18 (4,3)	23 (5,4)
Migraine	6 (1,4)	20 (4,7)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	31 (7,4)	50 (11,8)
Troubles généraux et conditions du site d'administration		
Asthénie	5 (1,2)	11 (2,6)
Troubles musculo-squelettiques et conjonctifs		
Maux de dos	29 (6,9)	50 (11,8)
Troubles cutanés et tissulaires sous-cutanés		
Eczéma	8 (1,9)	14 (3,3)
Alopécie	10 (2,4)	15 (3,5)
Prurit	5 (1,2)	11 (2,6)
Études		
L'alanine transaminase (ALT) a augmenté	16 (3,8)	43 (10,1)
Gamma-glutamyl transférase (GGT) a augmenté	4 (1,0)	22 (5,2)
L'enzyme hépatique a augmenté	1 (0,2)	14 (3,3)
Poids diminué	14 (3,3)	20 (4,7)
Les triglycérides sanguins ont augmenté	5 (1,2)	11 (2,6)
Test de fonction hépatique anormal	1 (0,2)	6 (1,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
La toux	34 (8,1)	43 (10,1)
Dyspnée	19 (4,5)	34 (8,0)
Troubles psychiatriques		
Dépression	28 (6,7)	33 (7,8)
Troubles oculaires		
Douleur oculaire	6 (1,4)	11 (2,6)
Vision floue	6 (1,4)	15 (3,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	16 (3,8)	27 (6,4)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Leucopénie	1 (0,2)	12 (2,8)
Lymphopénie	2 (0,5)	15 (3,5)

* Relation plausible pour étudier la drogue

Infections

Dans l'essai clinique sur deux ans de sclérose en plaques, le taux global d'infection (72%) et les infections graves (2%) à la dose de 0,5 mg étaient semblables au placebo. Cependant, la bronchite et la pneumonie étaient plus fréquentes chez les patients traités au fingolimod (tableau 1).

Il y a eu des cas mortels très rares d'infections VZV chez les patients prenant des fingolimod (à la dose recommandée ou à des doses plus élevées utilisées dans les essais cliniques). Ces patients ont reçu une utilisation prolongée concomitante de corticostéroïdes (plus de 5 jours) pour le traitement des rechutes de sclérose en plaques.

Il y a eu des cas très rares d'autres infections virales d'herpès avec le résultat fatal. Certains cas d'infections à l'herpès disséminées ont été signalés, y compris des cas mortels, avec un cas à la dose de 0,5 mg (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, infections herpétique).

Des cas d'infection par le virus du papillome humain (VPH), y compris des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au VPH, ont été rapportés pendant le traitement par fingolimod lors de l'expérience post-commercialisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Virus du papillome humain).

Oedème maculaire

Dans les essais cliniques, l'oedème maculaire s'est produit chez 0,4% des patients traités avec la dose fingolimod recommandée de 0,5 mg, 1,1% des patients traités avec la plus forte dose de 1,25 mg, et chez 0,1% des patients ayant reçu un placebo.

La majorité des cas dans les essais cliniques de la sclérose en plaques ont eu lieu au cours des premiers 3-4 mois de thérapie. Certains patients présentaient une vision floue ou diminuaient l'acuité visuelle, mais d'autres étaient asymptomatiques et diagnostiqués à l'examen ophtalmique de routine. Le traitement par fingolimod a été interrompu dans tous les cas d'oedème maculaire. L'oedème maculaire s'est généralement amélioré ou résolu spontanément après l'abandon de la drogue. Le risque de récurrence après un nouveau défi n'a pas été évalué (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, ophtalmologie).

L'incidence de l'oedème maculaire est augmentée chez les patients atteints de sclérose en plaques avec une histoire de uvéite (environ 20% chez ceux ayant une histoire de uvéite vs. 0,6% sans antécédents de uvéite).

Les patients atteints de diabète sucré ont été exclus des essais cliniques de la sclérose en plaques. Dans les études cliniques de greffe rénale où des patients diabétiques ont été inclus, l'incidence de l'oedème maculaire a été plusieurs fois plus élevée chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques. En outre, la thérapie avec fingolimod 2,5 mg et 5 mg a entraîné une augmentation de 2 fois de l'incidence de l'oedème maculaire dans ces études. On s'attend donc à ce que les patients atteints de sclérose en plaques diabétiques soient plus à risque d'oedème maculaire (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, ophtalmologie).

Résultats de l'ECG

Fingolimod a été associé à l'allongement des intervalles de PR, au prolongement de l'intervalle

QTc et à une diminution de la fréquence cardiaque (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire; Interactions médicamenteuses, interactions pharmacodynamiques; action et pharmacologie clinique, pharmacodynamique-fréquence cardiaque et rythme,-étude approfondie du QT).

Bradyarythmie

L'initiation du traitement MAR-FINGOLIMOD entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque qui peut également être associée aux retards de conduction AV (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions pharmacodynamiques; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique-fréquence cardiaque et rythme).

Dans les essais cliniques de la sclérose en plaques, la diminution maximale moyenne de la fréquence cardiaque après la prise de la première dose a été observée dans les 6 heures suivant la dose, avec une diminution de la fréquence cardiaque moyenne de 8 battements par minute pour fingolimod 0,5 mg à 5 h après le dosage. Le changement corrigé par placebo de la fréquence cardiaque moyenne horaire à 6 h après le dosage était d'environ 13 battements par minute selon 24 h de surveillance Holter. La deuxième dose peut entraîner une légère diminution. Les patients qui souffraient de bradycardie étaient généralement asymptomatiques, mais certains patients éprouvaient des symptômes légers à modérés, dont l'hypotension, les étourdissements, la fatigue, les palpitations, la douleur thoracique ou l'inconfort thoracique, qui se sont résolus dans les 24 premières heures de traitement. Fréquence cardiaque retournée à la ligne de base dans un mois de dosage chronique.

Dans le programme d'essais cliniques de la sclérose en plaques, le premier degré AV (intervalle PR prolongé sur ECG) a été détecté après l'initiation du médicament chez 4,7% des patients recevant fingolimod 0,5 mg, chez 2,8% des patients recevant l'interféron bêta-1 a intramusculaire et dans 1,5 % des patients recevant un placebo. Le deuxième degré AV Block Mobitz type 1 (Wenckebach) a été détecté chez 0,2% des patients sur fingolimod 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 inexplicable survenus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose ont été signalés après la commercialisation du produit (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). 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.

Les anomalies de conduction observées dans les essais cliniques et après la mise en marché étaient généralement passagères, asymptomatiques et résolues dans les 24 heures. Bien que la plupart des patients en essais cliniques n'aient pas besoin d'intervention médicale, un patient sur la dose de 0,5 mg a reçu isoprénaline (isoprotérénol) pour un bloc AV Mobitz I asymptomatique de 2e degré.

Pression artérielle

Fingolimod est associée à une diminution de la pression artérielle après la première dose. Le traitement chronique est associé à une augmentation de la pression artérielle.

Le premier jour du traitement dans les essais cliniques de la sclérose en plaques, le fingolimod a

été associé à une diminution de la tension artérielle systolique, diastolique et moyenne, à partir de la dose après 1 heure, atteignant sa diminution maximale après 4-5 heures. La diminution maximale par rapport aux valeurs prédosées de la tension artérielle moyenne BP était de 3,5 mmHg (5 heures après la dose) dans le groupe fingolimod 0,5 mg comparativement à une diminution moyenne maximale de 1,8 mmHg (4 heures après la dose) dans le groupe placebo (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique-pression 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 les essais cliniques de la sclérose en plaques, fingolimod 0,5 mg a été associé à une augmentation d'environ 2 mmHg dans la pression systolique et à 1 mmHg dans la pression diastolique manifestée après environ un mois d'initiation au traitement. Ces augmentations ont persisté avec le traitement continu. Dans des études contrôlées impliquant 854 patients atteints de sclérose en plaques sur fingolimod 0,5 mg et 511 patients atteints de sclérose en plaques sur placebo, l'hypertension a été signalée comme une réaction indésirable chez 5% des patients atteints de fingolimod 0,5 mg et chez 3% des patients sous placebo.

Événements vasculaires

Des cas rares de AVC ischémique et d'AVC hémorragique ont été signalés chez des patients traités par fingolimod dans des essais cliniques et dans le cadre de l'après commercialisation. La relation avec fingolimod reste incertaine. Dans les essais cliniques de phase III, des cas rares de syndrome d'occlusion artérielle périphérique se sont produits chez des patients recevant des fingolimod à des doses de 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée) et à 5,0 mg (10 fois la dose recommandée).

Néoplasmes

Il y a eu des cas de néoplasmes cutanés et de lymphomes signalés dans des études cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, néoplasmes).

Carcinome à cellules basales et autres néoplasmes cutanés

Dans les données groupées issues des deux essais cliniques de phase III contrôlés par placebo, D2301 (FREEDOMS et D2309 (FREEDOMS II), le carcinome basal des cellules a été rapporté chez 14/783 (1,8%) patients recevant des fingolimod, et chez 5/773 (0,6%) patients sur placebo.

Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo de phase III, il n'y a pas eu de différence dans la fréquence du mélanome chez les patients traités par fingolimod pendant une période allant jusqu'à 2 ans, comparativement aux patients recevant un placebo. Dans les essais cliniques open label et dans le milieu postcommercialisation, le mélanome a été signalé chez un petit nombre de patients, qui ont été traités par fingolimod, et qui n'avaient pas de facteurs de risque apparent, de signes de mélanome à l'initiation du traitement ou de médicaments concomitants conditions (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, néoplasme).

Le sarcome de Kaposi a été rapporté dans des essais cliniques et dans le cadre de la post-commercialisation chez des patients traités par le fingolimod qui ne présentaient pas de facteurs de risque communément associés au sarcome de Kaposi.

Lymphome

Des cas de lymphome ont été signalés dans des études cliniques et dans le contexte post-commercialisation. Les cas de lymphomes déclarés étaient hétérogènes dans la nature, y compris les

lymphomes à cellules B et T. Des cas de lymphome cutané à cellules T (y compris de mycose fongöide) ont été observés après la commercialisation.

Système respiratoire

On a observé des réductions dose-dépendantes du volume expiratoire forcé sur une seconde (FEV1) et la capacité pulmonaire de diffusion pour le monoxyde de carbone (DLCO) chez les patients traités par fingolimod dès 1 mois après l'initiation au traitement (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, Respiratoire). Au cours du mois 24, la réduction de la valeur de base dans le pourcentage des valeurs prévues pour le VEMS était de 3,1% pour le fingolimod 0,5 mg et de 2,0% pour le placebo, ce qui correspond à une diminution moyenne de 150 ml/s et de 120 ml/s, respectivement. Pour les DLCO, les réductions de base en pourcentage des valeurs prévues au mois 24 ont été de 3,8% pour le fingolimod 0,5 mg et de 2,7% pour le placebo. Les changements dans les FEV1 semblent réversibles après l'interruption du traitement, mais il n'y a pas suffisamment d'information pour déterminer la réversibilité de la diminution de la DLCO après l'abandon de la drogue.

Au cours de l'essai de la sclérose en plaques de 24 mois contrôlé par placebo, la dyspnée a été signalée chez 7,1% des patients recevant fingolimod 0,5 mg et 4,5% des patients recevant un placebo. Plusieurs patients ont abandonné fingolimod en raison de la dyspnée inexpliquée pendant les études d'extension (non contrôlées).

Convulsions

Des cas de crises convulsives, y compris l'état épileptique, ont été signalés avec l'utilisation du fingolimod dans le cadre d'essais cliniques et d'essais post-commercialisation. 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 événements indésirables observés lors d'essais cliniques contrôlés à double insu dans la SP

L'étude D2309 (Freedoms II) était une étude prospective de deux ans, double insu, conçue pour évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité de 2 doses de fingolimod (1,25 mg et 0,5 mg) comparativement au placebo chez les patients atteints de interventions RRMS. Cette étude de phase III a été achevée après l'approbation du fingolimod. Les trois bras de l'étude ont été fingolimod 1,25 mg (n = 370); fingolimod 0,5 mg (n = 358) et placebo (n = 355). Les données de sécurité de l'étude étaient très cohérentes avec l'étude D2301. Dans cette étude, l'incidence des effets indésirables accrus d'AST était plus élevée chez les fingolimod (0,5 mg) que chez le placebo (3,1% contre 1,4%).

Effets indésirables après le marché

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées durant l'expérience après:

Troubles cardiaques: On a observé des rapports isolés de blocs AV transitoires et spontanément résolus au cours de la période d'observation de six heures avec fingolimod. Des événements isolés retardés, y compris des asystolie transitoires et des décès inexpliqués, se sont produits dans les 24 heures de la première dose de Fingolimod. Ces cas ont été confondus par des médicaments concomitants et/ou une maladie préexistante, mais la relation avec le Fingolimod ne peut être exclue.

Infections et infestations: Le syndrome de Lymphohistiocytose avec le résultat fatal a été rapporté avec le traitement fingolimod dans le contexte de l'infection. Le syndrome de Lymphohistiocytose est une affection rare qui a été décrite en association avec des infections et une variété de maladies auto-immunes et des cas ont été signalés chez les patients atteints de SP.

Des cas d'infection virale opportuniste (p. ex. VZV, JCV provoquant la LEMP, HSV), de champignons (p. ex., cryptocoques y compris la Méningite cryptococcique) ou de pathogènes bactériens (p. ex., Mycobacterium atypiques) ont été signalés, dont certains ont été fatals (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, immunitaire).

Troubles du système immunitaire: Réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème lors de l'initiation au traitement.

Troubles gastro-intestinaux: nausées

Hématologique: thrombocytopénie

Troubles musculo-squelettiques 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 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 fongicoïde).

Comme les effets indésirables identifiés au cours de l'utilisation post-commercialisation sont déclarés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition aux drogues.

Hématologique anormal et de chimie clinique

Fonction hépatique

L'augmentation des enzymes hépatiques (surtout l'élévation de l'ALT) a été signalée chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par fingolimod. Lors d'essais cliniques, les patients traités par fingolimod ont présenté une élévation asymptomatique des taux sériques d'ALT, indépendamment de la déclaration d'événements indésirables. Des augmentations de trois fois ou plus dans l'ALT ont été observées chez 8,5% des patients recevant fingolimod 0,5 mg comparativement à 1,7% de ceux sur le placebo alors que ≥ 5 fois les élévations ont été observées dans 1,9% et 1,0% des patients, respectivement, dans les deux ans contrôlée par placebo multiple essai clinique de la sclérose en plaques. La majorité des élévations Alt ont eu lieu dans les 6-9 mois suivant le début du traitement par fingolimod. Les résultats étaient similaires, mais moins fréquents pour les AST et les GGT.

Les niveaux ALT sont retournés à la normale après l'interruption de fingolimod dans environ 2 mois. Chez un petit nombre de patients (2 patients sur fingolimod 0,5 mg), qui ont connu des élévations de transaminase hépatique de ≥ 5 x LSN et qui ont continué sur la thérapie fingolimod, les niveaux d'ALT sont retournés à la normale dans un délai d'environ 5 mois (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Cholestérol et triglycérides

Dans les 24 mois de l'essai clinique de la sclérose contrôlée par placebo D2301, le taux total de cholestérol et de triglycérides a été augmenté pendant le traitement avec fingolimod 0,5 mg de la semaine 2 au mois 24. L'incidence des taux élevés de cholestérol notable ($> 6,21$ mmol/L) était de 39,6% pour le fingolimod 0,5 mg et de 31,9% pour le placebo. L'incidence des niveaux élevés de triglycérides notables ($> 3,39$ mmol/L) était de 13,7% pour le fingolimod 0,5 mg et de 7,5% pour le placebo.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions pharmacodynamique

Médicaments anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou à modulation immunitaire: La cogestion des thérapies anti-néoplasiques, immunosuppresseurs ou immunitaires modulantes n'est pas recommandée en raison du risque d'effets additifs du système immunitaire. Il convient également d'appliquer la prudence lors de la commutation des patients de thérapies à action prolongée avec des effets immunitaires tels que natalizumab, tériflunomide ou mitoxantrone (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, immunitaire).

La cogestion d'un court cours de corticostéroïdes (jusqu'à cinq jours selon le protocole d'étude) pour traiter les rechutes n'a pas augmenté le taux global d'infection chez les patients traités avec fingolimod dans les essais cliniques de phase III, comparativement au placebo (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS ET RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patients devraient être rappelés de la possibilité d'un risque accru d'infection en raison du risque d'effets additifs du système immunitaire des corticostéroïdes.

La fréquence cardiaque en abaissant des médicaments: Le traitement fingolimod entraîne un prolongement de l'intervalle PR pendant la première semaine et une diminution de la fréquence cardiaque au cours du premier mois de traitement. En raison d'effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque ou la conduction cardiaque, les MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas être utilisés en même temps que les médicaments à abaissement de la fréquence cardiaque (p. ex. antiarythmiques, bêta-bloquants, bloqueurs calciques) (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire ; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique-fréquence cardiaque etrythme).

Fingolimod a été étudié en association avec le Atenolol ou le diltiazem. Lorsqu'une dose unique de fingolimod de 5 mg/jour a été utilisée avec le Atenolol 50 mg/jour (état stable) dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, il y a eu une réduction additionnelle de 15% de la fréquence

cardiaque au début du traitement fingolimod, un effet non observé avec le diltiazem 240 mg/jour (état stationnaire).

Les MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas être initiés chez les patients qui reçoivent des bêta-bloquants, des bloqueurs de canaux calciques (comme le vérapamil ou le diltiazem), ou d'autres substances susceptibles de diminuer la fréquence cardiaque (p. ex. digoxine, inhibiteurs de la cholinestérase ou pilocarpine) en raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque. Si le traitement par MAR-FINGOLIMOD est jugé nécessaire, il faudrait demander des conseils à un cardiologue en ce qui concerne le passage à un médicament à abaissement non cardiaque ou pour une surveillance appropriée (par exemple, au moins une surveillance de la nuit) pendant l'initiation au traitement, si les médicaments à abaissement cardiaque ne peuvent pas être abandonnés (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire).

QTc prolongeant les médicaments: MAR-FINGOLIMOD peut entraîner un prolongement QTc pendant le premier mois du traitement (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire; ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacodynamique-étude approfondie de QT). Fingolimod n'a pas été étudié chez des patients traités avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT.

Les antiarythmiques de la classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide) et les antiarythmiques de la classe III (p. ex., l'amiodarone, la sotalol) peuvent prolonger l'intervalle QTc et ont été associées à des cas de torsades de pointes chez des patients atteints de bradycardie et ces médicaments ont été exclus de l'utilisation dans les essais cliniques de la sclérose en plaques. Puisque l'initiation du traitement MAR-FINGOLIMOD entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et un prolongement de l'intervalle QTc, les MAR-FINGOLIMOD ne doivent pas être utilisés en même temps que les médicaments de classe IA ou de classe III (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire-bradyrythmie).

L'initiation du traitement par MAR-FINGOLIMOD chez un patient prenant d'autres types de médicaments prolongeant l'intervalle QTc doit être évitée. Si une décision est prise d'entreprendre un traitement, ces patients devraient être évalués par un cardiologue avant le début du traitement, pour évaluer les qualités et pour déterminer la surveillance la plus appropriée, qui devrait être au moins une nuit.

En plus des médicaments antiarythmiques de la classe IA et de la classe III, d'autres médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples présentés ci-dessous. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées si certains, quoique pas nécessairement tous, les membres de la classe ont été impliqués dans le prolongement QTc et/ou torsade de pointes:

Classe IC antiarythmiques (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, antidépresseurs tricycliques/tétracyclique p. ex., Amitriptyline, imipramine, maprotiline); opioïdes (p. ex., la méthadone); macrolides antibiotiques et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); quinolone antibiotiques (p. ex., ciprofloxacine); antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine); azole antifongiques (p. ex., kétoconazole); Domperidone; antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., Ondansetron); inhibiteurs de tyrosine kinase (p. ex., sunitinib); inhibiteurs DÉACÉTYLASE des histones (p. ex., vorinostat); agonistes adrénergiques bêta-2 (p.

ex., Salmeterol).

Les sources d'information actuelles devraient être consultées pour les médicaments nouvellement approuvés qui prolongent l'intervalle QT/QTc ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels cet effet a récemment été établi.

Vaccins: Pendant et pendant jusqu'à 2 mois après le traitement avec MAR-FINGOLIMOD vaccination peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut comporter un risque d'infection et doit donc être évitée pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD et jusqu'à deux mois après le traitement par MAR-FINGOLIMOD (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunisation - Vaccination).

Interactions pharmacocinétiques

Fingolimod est principalement métabolisé par le cytochrome P450 humain 4F2 (CYP4F2) et peut-être d'autres CYP4F isoenzymes. Des études in vitro dans les hépatocytes indiquent que le CYP3A4 peut contribuer au métabolisme de fingolimod dans le cas d'une forte induction du CYP3A4.

Potentiel de fingolimod et de fingolimod-phosphate pour inhiber le métabolisme des comédications

Des études d'inhibition in vitro utilisant des microsomes de foie humain en commun et des substrats de sonde métabolique spécifiques ont démontré que le fingolimod et le fingolimod-phosphate ont peu ou pas de capacité d'inhiber l'activité des enzymes du CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 ou CYP4A9/11 (fingolimod seulement)). Par conséquent, le fingolimod et le fingolimod-phosphate sont peu susceptibles de réduire la clairance des médicaments qui sont principalement éliminés par le métabolisme par le principal isoenzymes du CYP.

Potentiel de fingolimod et de fingolimod-phosphate pour induire son propre et/ou le métabolisme des co-médicaments

Fingolimod a été examinée pour son potentiel d'induire le CYP3A4 humain, le CYP1A2, le CYP4F2 et le ABCB1 (p-GP ou glycoprotéine-p) et l'activité de l'ARNm de CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP4F2 dans les hépatocytes humains primaires. Fingolimod n'a pas provoqué l'ARNm ou l'activité des différentes enzymes du CYP et des ABCB1 par rapport au contrôle du véhicule. Par conséquent, aucune induction cliniquement pertinente des enzymes CYP testées ou des ABCB1 (P-GP) par fingolimod n'est attendue à des concentrations thérapeutiques. Les expériences in vitro n'ont pas fourni d'indication de l'induction du CYP par fingolimod-phosphate.

Potentiel de fingolimod et de fingolimod-phosphate pour inhiber le transport actif de co-médicaments

Sur la base de données in vitro, les fingolimod ainsi que le fingolimod-phosphate ne devraient pas inhiber l'absorption de comédications et/ou de produits biologiques transportés par l'anion organique transportant des polypeptides 1 et 3 (OATP1B1, OATP1B3) ou le taurocholate de sodium cotransportant le polypeptide (NTCP). De même, on ne s'attend pas à ce qu'ils inhibent

l'efflux de comédications et/ou de produits biologiques transportés par la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la pompe à l'exportation de sel biliaire (BSEP), la protéine 2 (MRP2) ou la glycoprotéine p (P-gp) à des concentrations thérapeutiques.

Interactions Médicament-Médicament

Les contraceptifs oraux

Dans une étude à deux périodes d'étiquette ouverte, des femmes volontaires en bonne santé (n =31) sur un régime régulier de contraception orale (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ont reçu le contraceptif oral seul pendant 14 jours, suivies de la coadministration de la contraception orale et fingolimod 0,5 mg/jour pendant 14 jours supplémentaires. La coadministration régulière de l'fingolimod et de la contraception orale n'a suscité aucun changement dans l'exposition aux contraceptifs oraux. L'exposition fingolimod et fingolimod-phosphate étaient compatibles avec celles des études antérieures.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs, cependant un effet de fingolimod sur leur exposition n'est pas attendu.

Cyclosporine

La pharmacocinétique de la fingolimod à dose unique n'a pas été altérée au cours de la coadministration avec la cyclosporine à l'état stationnaire, ni la pharmacocinétique (substrat CYP3A4) à l'état stationnaire altérée par une seule dose, ou par doses multiples (28 jours) fingolimod administration. Ces données suggèrent que le fingolimod n'est pas susceptible de réduire ou d'augmenter la clairance des médicaments principalement dégagés par le CYP3A4 et que l'inhibition du CYP3A4 ne réduira vraisemblablement pas la clairance des fingolimod. L'inhibition puissante des transporteurs P-gp, MRP2 et OATP1B1 n'influence pas la disposition fingolimod.

Kétoconazole

Dans une étude ouverte, à la croisée de deux périodes d'étude, des volontaires sains (N=22) ont reçu une dose unique de 5 mg de fingolimod le 1er Jour de la première période et le kétoconazole 200 mg deux fois par jour pendant 9 jours au cours de la seconde période, avec une dose unique de 5 mg de fingolimod administré le quatrième jour de kétoconazole traitement. La coadministration de kétoconazole 200 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique de 5 mg de fingolimod a conduit à une augmentation de 1,7 fois de l'ASC de fingolimod et du fingolimod phosphorylé par l'inhibition de la CYP4F2. Cette étude n'a pas évalué l'effet de la chronique de l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A et CYP4F2, sur le fingolimod pharmacocinétique. Par conséquent, la prudence devrait être exercée pendant la co - administration de MAR-FINGOLIMOD et systémiques, le kétoconazole et les patients doivent être étroitement surveillés que le risque d'effets secondaires peut être augmenté.

Isoprotérénol et atropine

L'fingolimod à dose unique et l'exposition au fingolimod-phosphate n'ont pas été altérées par l'isoprotérénol ou l'atropine.

Carbamazépine

La coadministration de la carbamazépine 600 mg deux fois par jour à l'état stationnaire et une dose unique de fingolimod 2 mg a diminué l'AUC de fingolimod et de fingolimod-phosphate d'environ 40%. La pertinence clinique de cette diminution est inconnue; Cependant, la coadministration de la carbamazépine peut diminuer l'efficacité du traitement fingolimod.

Médicament-Épreuves de Laboratoire

Depuis fingolimod réduit les numérations des lymphocytes sanguins par la re-distribution dans les organes lymphoïdes secondaires, le comptage des lymphocytes de sang périphérique ne peut pas être utilisé pour évaluer le statut de sous-ensemble de lymphocytes d'un patient traité avec MAR-FINGOLIMOD.

Les tests de laboratoire nécessitant l'utilisation de cellules mononucléaires circulantes nécessitent des volumes sanguins plus importants en raison de la réduction du nombre de lymphocytes circulants.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Voir avertissements et précautions, cardiovasculaire pour des informations complètes sur les patients souffrant de certaines conditions cardiovasculaires dans lesquelles MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé ou qui peut nécessiter une surveillance supplémentaire.

Conditions lorsque MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé

- MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être initié chez les patients en thérapie simultanée avec des bêta-bloquants, avec des bloqueurs de canaux calciques abaissant le rythme cardiaque ou avec d'autres substances qui peuvent diminuer la fréquence cardiaque. Si le traitement avec MAR-FINGOLIMOD est jugé nécessaire, il faudrait demander des conseils à un cardiologue concernant un passage à des médicaments qui ne diminuent pas la fréquence cardiaque ou pour une surveillance appropriée pendant l'initiation au traitement, si les médicaments de réduction du rythme cardiaque ne peuvent pas être interrompu (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, bradyarythmie;) INTERACTIONS médicamenteuses-médicaments pour abaisser la fréquence cardiaque).
- L'utilisation de MAR-FINGOLIMOD avec des médicaments qui prolongent l'intervalle QT doit être évitée. Si une décision est prise d'entreprendre un traitement, ces patients devraient être évalués par un cardiologue avant le début du traitement, évaluer les qualités et déterminer la surveillance la plus appropriée, qui devrait être au moins une nuit (voir les avertissements et précautions, prolongement cardiovasculaire- QTc; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-médicaments prolongeant l'intervalle QTc).

Voir avertissements et précautions, cardiovasculaire-bradyarythmie pour d'autres conditions lorsque MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé.

Surveillance de la première dose fingolimod

- Pour tous les patients, obtenir un ECG et mesurer la pression artérielle avant le dosage et 6 heures après la première dose.
- Surveiller tous les patients pour les signes et les symptômes de bradyarythmie, avec pouls horaire et des mesures de pression artérielle, pendant au moins 6 heures après la première dose.
- Si des symptômes de bradyarythmie ou de bloc AV se produisent, amorcez une gestion appropriée, avec une surveillance continue (p. ex. ECG continu) jusqu'à ce que les symptômes soient résolus (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire, bradyarythmie).

Voir avertissements et précautions, bradyarythmie pour des recommandations supplémentaires pour une surveillance prolongée.

- Les patients devraient être avisés que la capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner un équipement dangereux peut être altérée au cours de la première journée de traitement.
- Le réamorçage de fingolimod après une interruption de traitement de plus de 2 semaines après le premier mois de traitement peut produire le même effet sur la fréquence cardiaque que la dose initiale. Les patients doivent être surveillés comme pour la première dose. Dans les deux premières semaines de traitement, les procédures de première dose sont recommandées après une interruption d'un jour ou plus. Pendant la semaine 3 et 4 du traitement, les premières doses sont recommandées après une interruption de traitement de plus de 7 jours (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire-ré-initiation de la thérapie après l'abandon).

Dosage dans des populations particulières

- *Déficience rénale:* MAR-FINGOLIMOD doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).
- *Déficience hépatique:* MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave (classe C de l'enfant-Pugh) (voir contre-indications). Bien que les ajustements de dose ne soient pas nécessaires chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère et modérée, il faut faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement MAR-FINGOLIMOD chez ces patients (action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique-populations spéciales et conditions; Avertissements et précautions, fonction hépatique/biliaire/pancréatique-hépatique).
- *Patients pédiatriques:* MAR-FINGOLIMOD n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).
- *Patients gériatriques:* MAR-FINGOLIMOD doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus en raison de la fréquence plus élevée de la réduction de la fonction

hépatique, rénale, immunitaire, pulmonaire et cardiovasculaire, d'autres maladies concomitantes et d'une pharmacothérapie concomitante (voir contre-indications; Avertissements et précautions, populations particulières; action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).

- *Ethnicité*: Aucun rajustement de dose MAR-FINGOLIMOD n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).
- *Sexe*: Aucun rajustement de dose MAR-FINGOLIMOD n'est nécessaire en fonction du sexe (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique-populations et conditions particulières).
- *Patients diabétiques*: MAR-FINGOLIMOD devrait être utilisé avec prudence chez les patients diabétiques sucrés en raison d'un risque accru d'œdème maculaire (voir LES EFFETS INDÉSIRABLES, l'œdème maculaire). Les patients atteints de sclérose en plaques avec diabète sucré concomitant ont été exclus des essais cliniques avec fingolimod.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de MAR-FINGOLIMOD est de 0,5 mg une fois par jour.

Les patients déjà sur l'interféron bêta ou la thérapie d'acétate de glatiramère peuvent commuter directement à MAR-FINGOLIMOD s'ils n'affichent pas des signes des anomalies liées au traitement telles que le cytopénie. La prudence est conseillée lors de la commutation des patients de natalizumab ou tériflunomide à MAR-FINGOLIMOD. Pour les recommandations relatives à la commutation des patients d'autres maladies qui modifient les thérapies à la MAR-FINGOLIMOD, voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS: traitement immunitaire- préalable avec des immunosuppresseurs ou des thérapies à modulation immunitaire.

Dose manquée

Si une dose est manquée, le traitement doit être poursuivi avec la dose suivante comme prévu.

Si le traitement est interrompu pendant une journée ou plus pendant les deux premières semaines de traitement, les premières doses sont recommandées lors du réamorçage (voir AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, thérapie cardiovasculaire – ré-initiation après l'interruption).

Si le traitement par fingolimod est interrompu pendant plus de deux semaines, après le premier mois de traitement, les effets sur la fréquence cardiaque et la conduction AV peuvent réapparaître lors de la réintroduction du traitement par fingolimod et les mêmes précautions que pour la première dose doivent être prises (c'est-à-dire surveiller pendant au moins 6 heures après la première dose). Dans les deux premières semaines de traitement, il est recommandé d'administrer la première dose après une interruption d'une journée ou plus. Pendant les semaines 3 et 4 du traitement, il est recommandé d'administrer la première dose après une interruption de traitement de plus de 7 jours.

Administration

MAR-FINGOLIMOD est pris oralement, avec ou sans nourriture.

SURDOSAGE

Pour la gestion d'une surdose de drogue suspecte, communiquez avec votre centre régional de contrôle des poisons.

Des doses uniques de fingolimod allant jusqu'à 40 mg (80 fois la dose recommandée de 0,5 mg) ont été bien tolérées chez des volontaires adultes en santé. Des doses fingolimod de 5 mg à 40 mg ont été associées à une diminution de la dose faible à modérée et dépendante de FEV1. À 40 mg, 5 des 6 sujets ont signalé une légère oppression thoracique ou un malaise qui était cliniquement compatible avec la réactivité des petites voies aériennes.

Fingolimod peut provoquer une bradycardie. Le déclin de la fréquence cardiaque commence habituellement dans une heure de la première dose, et est maximal dans les 6 heures. Il y a eu des rapports de conduction-lente avec des rapports isolés de bloc AV de résolution spontanée et transitoire complet (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS-cardiovasculaire; ET LES RÉACTIONS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS- Bradyarythmie, -Post-Commercialisation des Événements Indésirables).

En cas de MAR-FINGOLIMOD surdosage, observez les patients pour la nuit avec une surveillance ECG continue dans un établissement de santé et d'obtenir des mesures régulières de la fréquence du pouls et de la pression artérielle (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION- Considérations Posologiques; et mises en garde et PRÉCAUTIONS- appareil Cardiovasculaire).

Ni la dialyse ni échange de plasma résultats en retrait de fingolimod du corps.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'Action

La fingolimod est métabolisée par la sphingosine kinase au métabolite actif fingolimod-phosphate. Le fingolimod-phosphate, se lie avec une haute affinité aux récepteurs 1, 3, 4 et 5 du sphingosine 1-phosphate (S1P). La liaison fingolimod-phosphate aux récepteurs S1P sur les lymphocytes induit la régulation du récepteur S1P sur les lymphocytes et bloque la capacité des lymphocytes à sortir des ganglions lymphatiques, réduisant ainsi le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel fingolimod exerce des effets thérapeutiques dans la sclérose en plaques n'est pas connu, mais peut impliquer la réduction de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central.

Pharmacodynamique

Système immunitaire

Effets sur le nombre de cellules immunitaires dans le sang. Dans une étude dans laquelle 12 sujets ont été traités avec fingolimod 0,5 mg/jour pendant 28 jours, le nombre moyen de lymphocytes a été ramené à environ 70% de la ligne de base dans les 4 heures suivant la première

dose et approximativement 50% dans les 8 heures. Avec le dosage quotidien continu, le nombre de lymphocytes a continué à diminuer sur une période de deux semaines, atteignant un nombre de nadir d'approximativement 500 cellules/ mcL ou approximativement 30% de la ligne de base. Les faibles numérations des lymphocytes sont maintenues avec un dosage quotidien chronique.

Dans l'essai clinique de la sclérose en plaques contrôlée par placebo de deux ans dans lequel 425 patients ont été traités avec Fingolimod 0,5 mg et 418 patients ont reçu un placebo, 18% des patients sur 0,5 mg fingolimod atteint un nadir au-dessous de 200 cellules/ mcL à au moins une occasion. Environ 4% des patients sur 0,5 mg fingolimod avaient des numérations de lymphocytes inférieures à 200 cellules/ mcL sur deux ou plusieurs tests consécutifs séparés d'environ 3 mois, et pour la majorité de ces patients, le nombre de lymphocytes demeurait à ce niveau pendant au moins 180 jours. Le traitement a été interrompu lorsque les patients avaient confirmé que les numérations de lymphocytes inférieures à 200 cellules/ mcL et les numérations des lymphocytes ont été surveillées fréquemment jusqu'à ce que les niveaux retournent à 600 cellules/ mcL.

Les augmentations de comptage des lymphocytes périphériques sont évidentes dans les jours suivant l'arrêt du traitement fingolimod. Parce que l'élimination des fingolimod après l'arrêt des MAR-FINGOLIMOD peut prendre jusqu'à 2 mois (Voir l'action et la pharmacologie clinique, pharmacocinétique), la récupération des numérations des lymphocytes périphériques aux valeurs de référence est progressive. Pour les patients des essais cliniques de la sclérose en plaques qui avaient des résultats de comptage des lymphocytes disponibles à la fin du traitement et Pendant l'intervalle de 3 mois après l'interruption du traitement, les numérations des lymphocytes retournaient aux valeurs normales dans les 3 mois suivant la cessus de traitement. La récupération différée, au-delà de 3 mois, des numérations de lymphocytes était rare et a montré une corrélation potentielle avec des doses plus élevées de fingolimod, l'occurrence des numérations de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ tandis que sur le traitement, et la plus longue durée d'exposition à fingolimod.

Le dosage fingolimod chronique conduit à une légère diminution du nombre de neutrophiles à environ 80% de la ligne de base. Les monocytes ne sont pas affectés par fingolimod.

Effet sur la réponse d'anticorps. Les réponses immunologiques sont diminuées pendant le traitement avec fingolimod 0,5 mg. L'immunogénicité de la patelle hemocyanin (KLH) et du vaccin antipneumococcique (PPV-23) a été évaluée par les titres IgM et IgG dans une étude à l'état stationnaire, randomisée et contrôlée par placebo chez des volontaires sains. Comparativement au placebo, les titres IgM spécifiques de l'antigène ont été diminués de 91% et de 25% en réponse à la KLH et à la PPV, respectivement, chez des sujets sur fingolimod 0,5 mg. De même, les titres d'IgG ont diminué de 45% et de 50%, en réponse à la KLH et à la PPV, respectivement, chez des sujets de fingolimod 0,5 mg par jour comparativement au placebo. Le taux de réponse de fingolimod 0,5 mg mesuré par le nombre de sujets ayant une augmentation de 4 fois dans le KLH IgG était comparable au placebo et 25% plus faible pour la PPV-23 IgG, alors que le nombre de sujets avec une augmentation de 4 fois dans KLH et PPV-23 IgM a été de 75% et 40% plus faible, respectivement, par rapport au placebo. La capacité de monter une réaction d'hypersensibilité de type retardé cutané à la Candida et à l'anatoxine tétanique a diminué d'environ 30% chez les sujets sur fingolimod 0,5 mg par jour, comparativement au placebo. Les réponses immunologiques ont encore diminué avec fingolimod 1,25 mg (une dose plus élevée que celle recommandée dans 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 cardiaque et rythme

Fingolimod provoque un prolongement réversible de l'intervalle PR et une réduction de la fréquence cardiaque lors de l'initiation du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La diminution maximale de la fréquence cardiaque est observée dans les 6 premières heures après la dose, avec 70% de l'effet chronotropes négatif atteint le premier jour. Le rythme cardiaque revient progressivement aux valeurs initiales dans un mois de traitement chronique.

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

Avec l'initiation du traitement fingolimod, il y a une augmentation des contractions prématurées auriculaires, mais il n'y a pas de taux accru de fibrillation auriculaire/flutter, d'arythmies ventriculaires ou de ectopie. Le traitement fingolimod n'est pas associé à une diminution de la production cardiaque.

La diminution de la fréquence cardiaque induite par la fingolimod peut être renversée par l'atropine, l'isoprotérénol (isoprénaline) ou l'Salmeterol.

Étude approfondie du QT

Dans une étude de groupe parallèle contrôlée par placebo, à double insu, des volontaires sains ont été randomisés pour recevoir un placebo (N = 55), fingolimod 1,25 mg (N = 53) ou fingolimod 2,5 mg (N = 61) pendant 7 jours. Une procédure de dose de chargement a été utilisée pour permettre à l'état stationnaire d'être atteint plus rapidement. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée. Des enregistrements d'ECG périodiques ont été effectués pendant 12 h au niveau de référence et le jour 7. Fingolimod a été associée à une prolongation statistiquement significative de l'intervalle QTc à tous les points du jour 7, avec un effet maximum de 10,9 ms (90% IC 7,88, 13,91) à 6 h après le dosage dans le groupe fingolimod 1,25 mg et 11,1 ms (90% IC 7,56, 14,62) à 6 h après le dosage dans le fingo limod 2,5 mg Group.

Pression artérielle

Le dosage aigu avec fingolimod a entraîné des diminutions statistiquement significatives de la pression artérielle systolique et diastolique de 2-14 h au jour 1. La diminution maximale de la

pression artérielle systolique et diastolique était de 9,5 et de 7,6 mmHg respectivement à 6 h après dosage dans le groupe de traitement fingolimod 1,25 mg. La dose thérapeutique de 0,5 mg n'a pas été étudiée. Le dosage chronique a entraîné des augmentations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique et diastolique au jour 28. (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, cardiovasculaire; RÉACTIONS INDÉSIRABLES, pression artérielle).

Fonction pulmonaire

Les doses uniques de fingolimod ≥ 5 mg (10 fois la dose recommandée) sont associées à une augmentation dépendante de la dose de résistance aux voies aériennes. Dans une étude de 14 jours portant sur 0,5, 1,25 ou 5 mg/jour, le fingolimod n'était pas associé à l'oxygénation altérée ou à la désaturation de l'oxygène avec l'exercice ou une augmentation de la réactivité des voies aériennes au méthacholine. Les sujets sur le traitement fingolimod ont une réponse bronchodilatateur normale aux bêta-agonistes inhalés.

Dans une étude contrôlée par placebo de sujets souffrant d'asthme modéré, mais sans sclérose en plaques administrée par fingolimod à des doses de 0,5 mg, 1,25 mg et 2,5 mg ou un placebo pendant 10 jours (n = 9 sujets/groupe), une réduction significative de 10% du temps moyen, corrigé des AUEC FEV1 pour la période de 0 à 6 heures après le dosage au jour 10 a été observé chez les patients recevant fingolimod 1,25 mg (2,5 fois la dose recommandée). Les changements de FEV1 dans les groupes de doses de 0,5 mg et de 2,5 mg de fingolimod n'étaient cependant pas statistiquement différents de ceux observés dans le groupe placebo. Fingolimod 1,25 mg a cependant été associé à une augmentation de 5 fois dans l'utilisation des bêta-agonistes agissant à court terme de sauvetage. Il y a eu une augmentation de 2 fois (pas statistiquement significative) dans l'utilisation des agonistes à action courte de sauvetage dans le groupe fingolimod 0,5 mg.

Pharmacocinétique

Absorption: Les paramètres pharmacocinétiques de fingolimod 0,5 mg après une seule dose et à l'état stationnaire sont affichés dans le tableau ci-dessous.

	Fingolimod		Fingolimod-P	
	Dose unique	L'état d'équilib	Dose unique	L'état d'équilib
T _{max} , h	12	12	6	6
C _{max} , ng/mL	0,42	3,66	0,45	1,81
AUC _{0-24h} , ng.h/mL	7,84	76,1	6,1	33,1

Les valeurs sont moyennes, sauf T_{max} (médiane)

L'absorption fingolimod est lente (T_{max} de 12-16 heures) et extensive ($\geq 85\%$, basée sur la quantité de radioactivité excrétée dans l'urine et la quantité de métabolites dans les fèces extrapolée à l'infini). La biodisponibilité orale absolue apparente est de 93%.

L'apport alimentaire ne modifie pas la C_{max} ou l'exposition (AUC) de fingolimod ou de fingolimod-phosphate. Le temps d'atteindre la concentration maximale de médicament dans le

plasma sanguin (Tmax) est augmenté lorsque MAR-FINGOLIMOD est pris avec de la nourriture. Les MAR-FINGOLIMOD peuvent être prises sans égard aux repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les concentrations sanguines à l'état stationnaire sont atteintes dans un délai de 1 à 2 mois après l'administration quotidienne, et les niveaux d'état stationnaire sont approximativement 10 fois plus élevés qu'avec la dose initiale.

Distribution: Fingolimod distribue fortement dans les globules rouges, avec la fraction dans les globules sanguins de 86%. Fingolimod-phosphate a une plus faible absorption dans les cellules sanguines de < 17%. Fingolimod et Fingolimod-phosphate sont fortement liés aux protéines (>99,7%). La fixation des protéines fingolimod et fingolimod-phosphate n'est pas altérée par une déficience rénale ou hépatique.

Fingolimod est largement distribué aux tissus du corps avec un volume de distribution d'environ 1200±260 L.

Métabolisme: La biotransformation des fingolimod chez l'homme se fait par trois voies principales; par phosphorylation stéréosélective réversible à l'actif pharmacologique (S) énantiomères de fingolimod-phosphate, par la biotransformation oxydative catalysée principalement par CYP4F2 et peut-être d'autres CYP4F isoenzymes et les acides gras subséquents comme la dégradation aux métabolites inactifs, et par la formation d'analogues céramide non polaires pharmacologiquement inactifs de fingolimod.

À la suite d'une administration orale unique de [¹⁴C] fingolimod, les principaux composants liés au fingolimod dans le sang, tels qu'ils ont été évalués à partir de leur contribution à l'AUC jusqu'à 816 heures après la dose totale de composants marqués par radio, sont fingolimod lui-même (23,3%), fingolimod-phosphate (10,3%) et métabolites inactifs (métabolites de l'acide carboxylique de m3 (8,3%), métabolite de l'céramide M29 (8,9%) et métabolite du M30 céramide (7,3 %))

Excrétion: La clairance du sang fingolimod est de 6,3±2,3 L/h, et la demi-vie apparente moyenne des terminaux (t_{1/2}) est de 6-9 jours. Les niveaux sanguins de fingolimod-phosphate diminuent en parallèle avec les fingolimod dans la phase terminale, ce qui donne une demi-vie similaire pour les deux.

Après administration orale, environ 81% de la dose est lentement excrétée dans l'urine comme métabolites inactifs. Fingolimod et fingolimod-phosphate ne sont pas excrétés intacts dans l'urine, mais sont les principaux composants dans les fèces avec des quantités représentant moins de 2,5% de la dose chacun. Après 34 jours, la récupération de la dose administrée est de 89%.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie: MAR-FINGOLIMOD n'est pas indiqué pour l'utilisation chez les enfants.

Gériatrie: Les études cliniques de fingolimod n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si l'innocuité et l'efficacité de la fingolimod diffère chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes. En raison de la plus grande fréquence des fonctions hépatiques, rénales, immunitaires, pulmonaires et cardiovasculaires réduites, d'autres maladies concomitantes et d'une pharmacothérapie MAR-FINGOLIMOD mérite d'être mis en

garde et peut nécessiter des surveillance chez les patients gériatriques.

Sexe: Le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique fingolimod et fingolimod-phosphate.

Course: Les effets de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique fingolimod et fingolimod phosphate ne sont pas de pertinence clinique.

Insuffisance hépatique: La pharmacocinétique de la fingolimod à dose unique (1 ou 5 mg), lorsqu'elles sont évaluées chez des sujets présentant des déficiences hépatiques bénignes, modérées ou graves (Enfant Pugh classe A, B et C), n'ont montré aucun changement sur la fingolimod C_{max}, mais une augmentation de AUC par 12%, 44% et 103%, respectivement. La demi-vie apparente d'élimination est inchangée dans la déficience hépatique légère, mais elle est prolongée de 49-50% dans une déficience hépatique modérée et grave. Le taux de récupération des lymphocytes était d'environ 4 fois plus lent chez les sujets présentant une déficience hépatique grave que chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. MAR-FINGOLIMOD est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une déficience hépatique grave (Enfant Pugh classe C) (voir CONTRE- INDICATIONS ET AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, populations spéciales). MAR- FINGOLIMOD doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une déficience hépatique légère et modérée (Enfant Pugh classe A et B). On ne sait pas si les patients souffrant d'une déficience hépatique augmentent le risque de développer des tests de fonction hépatique élevés, des lésions hépatiques plus graves ou d'autres effets indésirables pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD.

Insuffisance rénale: Les insuffisances rénales sévères augmentent la C_{max} et AUC fingolimod de 32% et 43%, respectivement, et fingolimod-phosphate C_{max} et AUC de 25% et 14%, respectivement. La demi-vie d'élimination apparente est inchangée pour les deux analytes. L'exposition aux métabolites fingolimod a été augmentée de façon marquée, comme l'indique une augmentation de 14 fois de l'AUC pour le métabolite M3. L'importance clinique d'une telle augmentation de l'exposition n'est pas connue parce que la toxicité de ce métabolite n'a pas été entièrement caractérisée.

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de MAR-FINGOLIMOD chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (voir LES AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS, populations spéciales).

On n'a pas évalué la pharmacocinétique de la fingolimod et de ses métabolites chez des sujets ayant une déficience rénale légère ou modérée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre à 15-25 °C; protéger contre l'humidité.

MAR-FINGOLIMOD (fingolimod) doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MAR-FINGOLIMOD (fingolimod) est fourni sous forme de capsules dures contenant 0,5 mg de

fingolimod (chlorhydrate).

Les capsules ont une poudre blanche à blanc cassé remplie dans la taille "3" gélules de gélatine dure avec capuchon opaque jaune vif imprimé avec HP 334 dans l'encre noire et le corps blanc opaque avec deux bandes radiales jaunes. Disponible en carton de 30 gélules (3 blisters de 10 gélules).

Ingrédients non médicinaux: stéarate de magnésium, phosphate de calcium dibasique anhydre;
Capsule Shell contiennent: gélatine, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

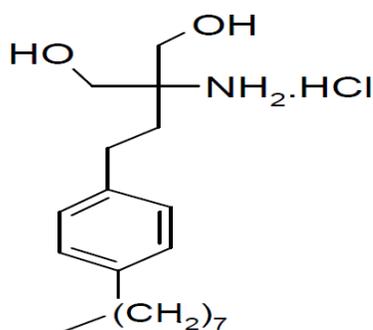
La Substance Médicamenteuse

Nom commun: Le chlorhydrate de Fingolimod

Nom chimique: 2- amino- 2[2-(4-octylphenyl) ethyl] propane-1, 3-diol hydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire: $C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$

Formule structurale: 343.93 g/mol



Propriétés physico-chimiques:

Description: Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité: Modérément soluble dans le méthanol.

Profil de solubilité du chlorhydrate de fingolimod dans différents solvants décrits dans

Description et solubilité de nous pharmacopée est compilée ci-dessous:

Solvant	Observation
Eau	Soluble
Éthanol (95%)	Peu soluble
Méthanol	Peu soluble
Diméthyl formamide	Librement soluble
Diméthylsulfoxyde	Librement soluble
Chloroforme	Légèrement soluble
Acétone	Très Légèrement soluble
Acétate d'éthyle	Pratiquement insoluble

La solubilité aqueuse du chlorhydrate de fingolimod à pH tampons est résumée ci-dessous:

Tampon pH	Observation
1,2	Peu soluble
6,0	Pratiquement insoluble
8,0	Pratiquement insoluble

pH (1% Solution dans l'eau)

À propos de 3,77

LES ESSAIS CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité:

Une étude randomisée, en aveugle, deux traitements, une seule période, une dose unique, étude de bioéquivalence parallèle de Mar-fingolimod (3 x 0,5 mg gélules) de Marcan Pharmaceuticals Inc. et GILENYA® (3 x 0,5 mg gélules) de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. a été réalisée en 55 sujets humains sains et adultes dans des conditions de jeûne. Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Fingolimod (3 x 0,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai *	Référence†	% Rapport des moyens géométriques	Intervalle de confiance de 90%
AUC ₀₋₇₂ (pg*hr/mL)	71708 73120(19,7)	74709 75955 (18,0)	95,98	87,83 - 104,89
C _{max} (pg/mL)	1314 1342 (21,1)	1345 1367 (18,5)	97,71	89,27- 106,94
T _{max} § (h)	12,5 (9,0 - 36,0)	13,0 (7,0 - 30,0)		

* Mar-Fingolimod 0,5 mg gélules, Marcan Pharmaceuticals Inc., Inde

† GILENYA® 0,5 mg gélules, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., acheté au Canada

§ Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement.

En raison de la longue élimination de la demi-vie de fingolimod, AUC_T et T_{1/2} n'a pas pu être calculée avec exactitude à partir des données obtenues dans cette étude

Étude démographique et conception d'essai

Tableau 2 – Sommaire des données démographiques sur les patients adultes pour les essais cliniques dans la RRMS

Étude #	Conception d'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Gamme)	Sexe
Étude D2301 (FREEDOMS)	Étude randomisée, en double- aveugle, contrôlée contre placebo.	Fingolimod capsule 0,5 mg ou 1,25 mg, ou placebo, une fois par jour (orale). étude de 2 ans.	Capsule fingolimod 0,5 mg: n = 425 Capsule fingolimod 1,25 mg: n = 429 Placebo: n = 418	37,1 (17-55 ans)	Mâle: 30,1% Femelle: 69,9%

Étude D2302 (TRANSFORMS)	Étude contrôlée, randomisée, double-blind, double-factice, active (interféron bêta-1 a, 30 mcg IM une fois par semaine, Avonex) - étude contrôlée.	Fingolimod capsule 0,5 mg ou 1,25 mg, une fois par jour (orale), ou Avonex 30 mcg, une fois par semaine (IM). 1 an d'études.	Capsule fingolimod 0,5 mg: n = 429 Capsule fingolimod 1,25 mg: n = 420 Avonex : n = 431	36,2 (18-55 ans)	Mâle: 32,7% Femelle: 67,3%
--------------------------	--	---	---	------------------	-------------------------------

L'efficacité du fingolimod a été démontrée dans deux études évaluant des doses quotidiennes de 0,5 mg et de 1,25 mg de fingolimod en gélule chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques cyclique. Les deux études comprenaient des patients ayant subi au moins deux rechutes cliniques au cours des deux années précédant la randomisation ou au moins une rechute clinique au cours de la période de 1 an précédant la randomisation, et avaient une échelle de statut d'invalidité élargie (EDSS) de 0 à 5,5.

Étude D2301 (FREEDOMS)

L'étude sur FREEDOMS était une étude de phase III randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo chez les patients atteints de sclérose en plaques qui n'avaient pas reçu d'interféron bêta ou d'acétate de glatiramère pendant au moins les 3 mois précédents et n'avait pas reçu toute natalizumab pour au moins les 6 mois précédents. Des évaluations neurologiques ont été effectuées au dépistage, tous les trois mois et au moment de la rechute présumée. Des évaluations d'IRM ont été effectuées au dépistage, au mois 6, au mois 12 et au mois 24. Le critère principal était le taux de rechute annualisé (ARR).

L'âge médian était de 37 ans, la durée de la maladie médiane était de 6,7 ans et le score médian de EDSS au point de départ était de 2,0. Environ 40% des patients avaient reçu un traitement avec d'autres maladies qui modifiaient les thérapies avant d'entrer dans l'étude, l'interféron bêta étant le traitement préalable le plus couramment utilisé (utilisé par 29% de tous les patients). Les patients ont été randomisés pour recevoir fingolimod 0,5 mg (n = 425) ou fingolimod 1,25 mg (n = 429), ou un placebo (n = 418) pendant une période de 24 mois.

Le temps médian sur le médicament d'étude était 717 jours sur 0,5 mg, 715 jours sur 1,25 mg et 718,5 jours sur le placebo.

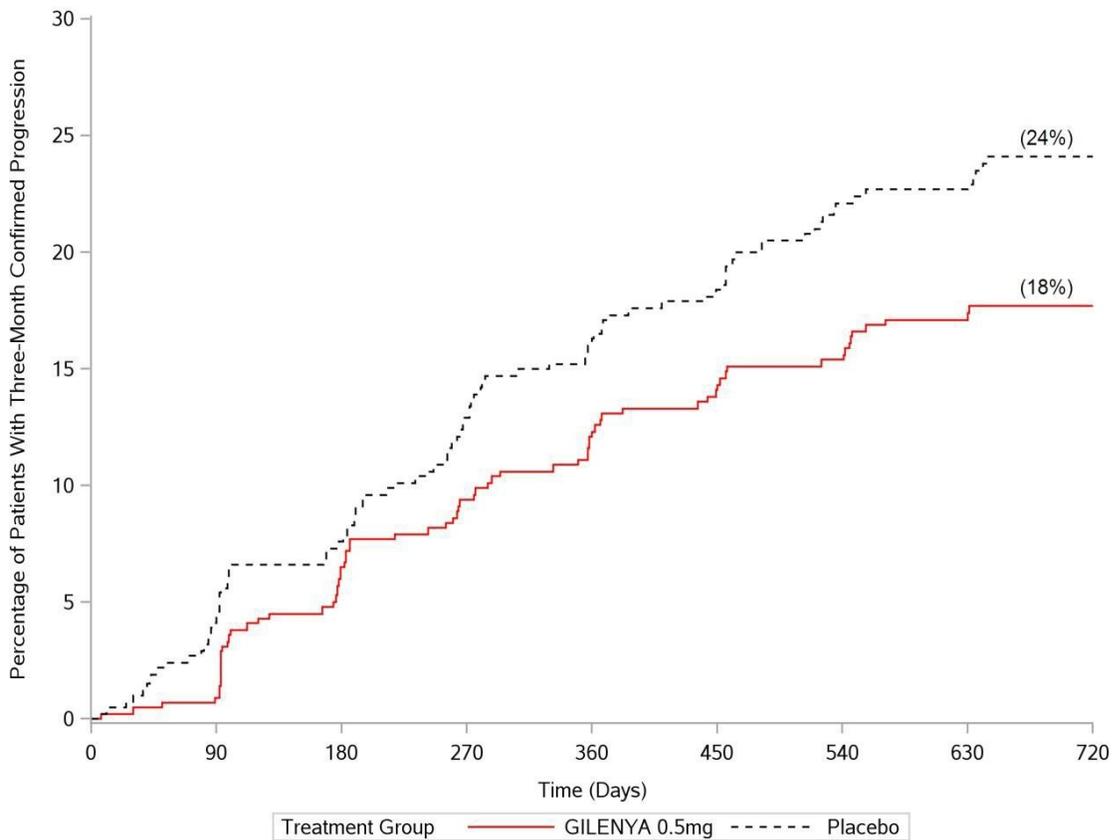
Le principal critère, le taux de rechute annualisé a été significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod que chez les patients ayant reçu un placebo, avec une réduction relative de 54% chez les patients traités avec la capsule fingolimod 0,5 mg. Le paramètre secondaire clé a été la progression de l'invalidité confirmée de 3 mois, mesurée par une augmentation de 1 point par rapport à la base de EDSS (augmentation de 0,5 points pour les patients ayant une EDSS de base de 5,5) maintenue pendant 3 mois. Le temps d'apparition de la progression de l'invalidité soutenue de 3 mois a été considérablement retardé avec le traitement fingolimod par rapport au placebo. La dose de 1,25 mg n'a pas fourni d'avantages supplémentaires par rapport à la dose de 0,5 mg. Les résultats de l'analyse de l'intention de traiter (ITT) des paramètres primaires et clés secondaires de l'étude sur les libertés sont présentés au tableau 3 et à la figure 1.

Tableau 3. FREEDOMS résultats de l'étude

	Capsule fingolimod 0,5 mg N=425	Placebo N=418	p- valeur
Point de terminaison principal Taux de rechute annualisé †	0,18	0,40	<0,001
Critère d'évaluation secondaire Kaplan-Meier estimation du pourcentage (SE) de patients exempts de 3 mois de progression de l'incapacité confirmée au mois 24	82,3 (1,89)	75,9 (2,17)	0,026
Rapport de risque de progression de l'invalidité (95% CI)	0,70 (0,52, 0,96)		0,024

†Basé sur des rechutes confirmées. La rechute a été définie comme des symptômes neurologiques avec une augmentation de 0,5 dans le score EDSS total, ou une augmentation de 1 point dans chacun des deux scores du système fonctionnel EDSS, ou une augmentation de deux points dans un EDSS système fonctionnel score (à l'exclusion de la vessie intestinale ou systèmes fonctionnels cérébraux). Valeur P déterminée par la régression du binôme négatif ajustement pour le traitement, pays en pool, nombre de rechutes au cours des 2 années précédentes et EDSS de base.

Figure 1 Durée de la progression de l'incapacité confirmée de 3 mois – étude D2301 (ITT population)



p = 0,026 pour fingolimod vs placebo.

Le temps de la progression de l'incapacité était significativement plus long avec fingolimod vs placebo.

Les points de terminaison de l'IRM secondaire incluait les numérations de lésions T2 (active) nouvelles et élargies, le nombre de lésions de T1 gadolinium (Gd) et le taux d'atrophie cérébrale. Le nombre moyen de lésions T2 actives sur 24 mois a été de 2,5 pour la capsule fingolimod 0,5 mg et de 9,8 pour le placebo (p < 0,001), ce qui représente une réduction relative de 74%. Le nombre moyen de lésions d'amélioration du Gd au cours du mois 24 a été de 0,2 pour le fingolimod comparativement à 1,1 pour le placebo (p < 0,001), une réduction relative de 81%. Le taux d'atrophie du cerveau (variation moyenne en% du volume total du cerveau) était moins élevé avec le fingolimod (-0,8%) qu'avec le placebo (-1,3%) sur 24 mois (p < 0,001). Les changements dans le volume du cerveau ont également été importants aux mois 6 et 12.

Étude D2302 (TRANSFORMS)

L'étude de TRANSFORMS a été une étude randomisée de phase III, à double insu, à double-simulacre, active (interféron Beta-1a) contrôlée par des patients atteints de sclérose en plaques qui n'avaient pas reçu de natalizumab au cours des six mois précédents. Le traitement préalable avec l'interféron-bêta ou l'acétate de glatiramère jusqu'au moment de la randomisation a été permis.

Des évaluations neurologiques ont été effectuées au dépistage, tous les 3 mois et au moment des rechutes suspectées. Des évaluations d'IRM ont été effectuées au dépistage et au 12e mois. Le critère principal était le taux de rechute annualisé.

L'âge médian était de 36 ans, la durée de la maladie médiane était de 5,9 ans et le score médian de EDSS au point de départ était de 2,0. Environ 57% des patients avaient reçu un traitement avec d'autres maladies qui modifiaient les thérapies avant d'entrer dans l'étude, l'interféron bêta étant le traitement préalable le plus couramment utilisé (utilisé par 49% de tous les patients). Les patients ont été randomisés pour recevoir fingolimod 0,5 mg (n = 429) ou 1,25 mg (n = 420) ou interféron bêta-1 a 30 microgrammes par voie intramusculaire une fois par semaine (n = 431) pendant jusqu'à 12 mois. Le temps médian sur le médicament d'étude était de 365 jours sur 0,5 mg, 364 jours sur 1,25 mg et 361 jours sur l'interféron bêta-1 a.

Le taux de rechute annualisé a été significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod que chez les patients ayant reçu l'interféron bêta-1 a, avec une réduction relative de 52% chez les patients traités par fingolimod. La dose de 1,25 mg n'a pas fourni d'avantages supplémentaires par rapport à la dose de 0,5 mg.

Les principaux paramètres secondaires ont été le nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies et le temps d'apparition de la progression de l'incapacité confirmée de 3 mois, mesurée par une augmentation d'au moins 1 point de la ligne de base en EDSS (augmentation de 0,5 points pour ceux ayant une EDSS de base de 5,5) maintenu pendant 3 mois. Le nombre de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies a été significativement plus faible chez les patients traités par fingolimod que chez les patients ayant reçu l'interféron bêta-1 a. Il n'y a pas eu de différence significative dans la progression de l'incapacité confirmée de 3 mois entre les patients traités par fingolimod et l'interféron bêta-1 a à 1 an. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les doses de 0,5 mg et de 1,25 mg sur les deux extrémités. Les résultats pour les principaux paramètres primaires et secondaires de cette étude sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. TRANSFORMS résultats de l'étude

	Capsule fingolimod 0,5 mg	Interféron -beta-1a 30 µg	p-value
	N=429	N=431	

Point de terminaison principal Taux de rechute annualisé ¹	0,16	0,33	<0,001
Principaux points de terminaison secondaires			
IRM Nombre moyen (médian) de lésions T2 nouvelles ou nouvellement élargies sur 12 mois ²	1,6 (0)	2,6 (1,0)	0,002
progression d'invalidité confirmée de 3 mois Kaplan-Meier estimation du pourcentage (SE) de patients exempts de progression d'invalidité confirmée de 3 mois au mois 12	94,1 (1,25)	92,1 (1,33)	0,24
Rapport de risque de progression de l'invalidité (95% CI)	0,71 (0,42, 1,21)		0,21

¹ Basé sur des rechutes confirmées. La rechute a été définie comme des symptômes neurologiques avec une augmentation de > 0,5 dans le score EDSS total, ou une augmentation de 1 point dans chacun des deux scores du système fonctionnel EDSS, ou une augmentation de deux points dans un EDSS système fonctionnel score (à l'exclusion de la vessie intestinale ou systèmes fonctionnels cérébraux). Valeur P déterminée par la régression du binôme négatif ajustement pour le traitement, pays, nombre de rechutes au cours des 2 années précédentes et EDSS de base.

² Analyse statistique utilisant une régression du binôme négatif ajustée pour le traitement, le pays, le nombre de rechutes au cours des 2 années précédentes et les EDSS de base.

Parmi les autres paramètres secondaires, mentionnons la proportion de patients restants sans rechute, le comptage des lésions T1 - Gd augmentant et le taux d'atrophie cérébrale. La proportion de patients demeurant sans récurrence après 12 mois était de 83% pour la capsule fingolimod 0,5 mg et de 70% pour ceux qui recevaient l'interféron bêta-1 a (p < 0,001). Le nombre moyen de lésions d'amélioration de GD au mois 12 était de 0,2 pour le fingolimod comparativement à 0,5 pour l'interféron bêta-1 a (p < 0,001), une réduction relative de 60%. Le taux d'atrophie du cerveau (variation moyenne en% du volume total du cerveau) était moins élevé avec le fingolimod (-0,3%) qu'avec l'interféron bêta-1 a (-0,5%) sur 12 mois (p < 0,001).

Résultats regroupés des études D2301 et D2302 ont montré une réduction constante du taux de rechutes annualisées comparativement aux comparaisons dans les sous-groupes définis par sexe, âge, traitement de la sclérose en plaques, activité de la maladie ou taux d'invalidité au niveau de référence.

Mécanisme d'Action

La liaison fingolimod-phosphate aux récepteurs S1P sur les lymphocytes provoque l'internalisation et l'antagonisme fonctionnel des récepteurs S1P. Ceci réduit la sortie S1P des lymphocytes des organes lymphoïdes et, chez les animaux, réduit le nombre de cellules autoréactives qui envahissent le SNC. Des études sur des animaux et des études in vitro indiquent que les fingolimod peuvent pénétrer dans le SNC et peuvent aussi agir par interaction avec les récepteurs S1P sur les cellules neurales.

Pharmacocinétique non clinique

On a étudié la pharmacocinétique et la disposition des fingolimod, de ses métabolites et du fingolimod-phosphate (sous la forme de ses (S)-et (R)-énantiomères AML629 et AML627, respectivement) chez des souris, des rats, des lapins, des chiens et des singes Macaques.

Fingolimod et fingolimod-phosphate étaient des constituants importants liés à la drogue chez toutes les espèces, y compris chez l'humain. Le sort de fingolimod et de fingolimod-phosphate semble être similaire chez toutes les espèces étudiées, y compris l'homme. Fingolimod-phosphate était présent exclusivement sous forme de (S)-énantiomères. La biodisponibilité orale absolue de fingolimod était élevée ou jusqu'à complète chez les animaux et les humains. L'exposition systémique au fingolimod était généralement proportionnelle à la dose, sans différences entre les sexes. Fingolimod accumulé dans le cerveau de rats, et les chiens, et dans le cerveau et le poumon des singes Macaques après plusieurs dosages oraux. Après l'arrêt du dosage, fingolimod a été lentement éliminé du cerveau de rat et de singe.

La biotransformation des fingolimod chez les animaux et les humains s'est produite par trois voies principales: (i) par phosphorylation stéréosélective réversible au (S)-énantiomères du fingolimod-phosphate, (II) par hydroxylation au groupe méthyle terminal de la chaîne octyl (catalysée principalement par la CYP4F2), suivie d'une nouvelle oxydation rapide au métabolite de l'acide carboxylique qui subit une nouvelle biotransformation par des pertes de la β -oxydation-like de deux unités de carbone à d'autres métabolites de l'acide carboxylique, (III) la formation de analogues céramide non polaires de fingolimod. Essentiellement, les mêmes métabolites de la fingolimod chez l'homme ont été formés par au moins une des espèces animales in vivo et/ou in vitro, soutenant la sélection des espèces d'essai toxicologique.

Le fingolimod a été éliminé principalement par le métabolisme oxydatif (CYP4F2). Fingolimod-phosphate semble être éliminé principalement par la déphosphorylation de retour à fingolimod. L'oxydation directe du fingolimod-phosphate ne semble pas se produire dans une mesure significative entre les espèces, y compris l'homme. L'excrétion rénale de fingolimod inchangée n'a pas été observée. L'excrétion fécale de fingolimod inchangés et de fingolimod-phosphate était mineure.

L'implication de multiples isoenzymes du cytochrome P450 dans l'oxydation des fingolimod suggère que le métabolisme des fingolimod ne peut pas être facilement inhibé complètement par un seul inhibiteur spécifique du CYP. Le potentiel d'interactions médicamenteuses entre les

fingolimod et les comédications via les enzymes du cytochrome P450 et par l'absorption hépatique et les systèmes de transport d'efflux semble faible. On ne s'attend pas à ce que les fingolimod et les AML629 inhibent la clairance métabolique médiée par le cytochrome P450 des comédications. Fingolimod n'induit pas ses propres enzymes de métabolisation de drogue de foie ou ceux des comédications potentielles.

Pharmacologie de sécurité

Une légère inhibition de la hERG (25% ou 18%) était présente à la limite de solubilité de fingolimod ou du S-énantiomères pharmacologiquement actif (0,5 mcM ou 0,4 mcM) dans des cellules HEK293 à réfection stable.

Dans le modèle de coeur de lapin perfusé à Langendorff, le fingolimod-phosphate a augmenté la longueur du cycle et réduit la perfusion coronaire à des concentrations cibles comprises entre 10 nm et 100 nm.

La fingolimod orale à 10 mg/kg a provoqué des diminutions significatives de la fréquence cardiaque et des augmentations de la pression artérielle systolique et diastolique chez des singes Macaques mâles, conscients et en mouvement libre.

L'administration intraveineuse du S-énantiomères pharmacologiquement actif de fingolimod-phosphate diminue la fréquence cardiaque, diminue la pression artérielle, prolonge l'intervalle de PR et provoque des arythmies de sinus à des doses de 0,01 et de 0,1 mg/kg chez des cobayes anesthésiés . La diminution de la fréquence cardiaque et du prolongement de l'intervalle PR causée par le S-énantiomères du fingolimod-phosphate a été inhibée par la toxine de la coqueluche, suggérant l'implication d'un récepteur S1P couplé G α i/o.

Chez les rats anesthésiés, le fingolimod-phosphate intraveineux diminue la fréquence cardiaque et produit des arythmies de sinus à 0,3 mg/kg, prolonge l'intervalle de PR et diminue le volume des marées respiratoires à des doses supérieures à 0,03 mg/kg et diminue la minute respiratoire volume à 0,03 mg/kg. La toxine de la coqueluche inhibe la diminution induite par le fingolimod-phosphate dans la fréquence cardiaque, le prolongement de l'intervalle PR, le bloc AV et la diminution du volume des marées respiratoires.

Les résultats de la dyspnée, de la bradycardie et de l'ECG du bloc sino-auriculaire, du bloc-, des résultats ressemblant au bloc de dérivation gauche, des complexes prématurés auriculaires et des complexes ventriculaires prématurés étaient présents à 0,1 et/ou 0,5 mg/kg chez les rats par voie intraveineuse administré le S-énantiomères pharmacologiquement actif de fingolimod-phosphate.

Chez les chiens, selon l'étape augmentant la dose quotidienne orale de fingolimod de 0,1 à 10 mg/kg, la diminution de la fréquence cardiaque et l'augmentation de la pression artérielle ont été moins prononcées par rapport à une dose orale de $\geq 2,5$ mg/kg au jour 1. Une augmentation de la fréquence des contractions des blocs AV et des prématurés ventriculaires s'est produite chez les chiens ayant reçu 10 mg/kg fingolimod par voie orale.

Le fingolimod intraveineux (3 et 10 mg/kg) a provoqué une augmentation marquée et durable de la résistance des voies aériennes chez les rats anesthésiés. Le prétraitement avec la toxine de B. pertussis a entraîné une réduction de la bronchoconstriction aiguë suggérant que les effets aigus causés par le fingolimod se produisent par voie de signalisation impliquant des protéines liant la GI-GTP.

La bronchoconstriction induite chez des rats anesthésiés par injection intraveineuse de fingolimod a été renversée par l'injection du bêta-2 agoniste des récepteurs adrénergiques, le salbutamol.

TOXICOLOGIE

Le profil de sécurité préclinique de fingolimod a été évalué chez des souris, des rats, des chiens et des singes.

Fingolimod avait un niveau modéré de toxicité aiguë. Les décès sont survenus à la suite d'une administration à dose unique de 50 mg/kg chez les souris et de ≥ 25 mg/kg IV chez les rats, et après administration orale à dose unique de ≥ 300 mg/kg chez les rats. Aucun décès n'a été observé chez les chiens après des doses orales uniques de 1000 ou de 2000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë étaient référés aux systèmes respiratoires, au SNC et au système gastro-intestinal et comprenaient la dyspnée, la désarticulation, les tremblements, les convulsions, la sédation et la diminution de l'activité motrice et des ulcères du préestomac chez les rongeurs, et les vomissements et les selles libres dans chiens.

Les principaux organes cibles dans les études orales à doses répétées étaient les poumons et les vaisseaux sanguins avec des résultats à des doses administrées et des expositions systémiques chez des animaux qui, dans certains cas, étaient sans marge définie par rapport à la dose orale humaine (0,5 mg/jour) et exposition systémique associée.

Les effets sur le système lymphoïde consistant en lymphopénie, l'appauvrissement lymphoïde (cortex thymus, la rate, les ganglions lymphatiques), et la taille et la densité accrues de coloration de la moelle du thymus, ont été observés uniformément à travers un large éventail de doses chez toutes les espèces animales testées et représentent essentiellement des effets anticipés basés sur la pharmacologie fingolimod. L'infection gastro-intestinale des protozoaires a été considérée comme reflétant une susceptibilité accrue à l'infection secondaire à l'immunosuppression chez les singes administrés 0,5 ou 3 mg/kg. L'inflammation granulomateuse dans les poumons de souris et de pneumonie observée chez les rats et les chiens peut aussi être secondaire à l'immunosuppression.

Le poumon était un organe cible sensible chez toutes les espèces animales testées. Les résultats incluaient une augmentation du poids pulmonaire et une insuffisance ou un manque d'effondrement pulmonaire à l'autopsie. Les changements microscopiques de poumon incluent l'hypertrophie et l'hyperplasie musculaires lisses et/ou la collagène interstitielle à la jonction de broncho; hyperdistension des alvéoles; et l'augmentation des macrophages alvéolaires s'infiltrant.

Les changements pathologiques pulmonaires se sont produits à $\geq 0,1$ mg/kg chez les rats, $\geq 0,01$ mg/kg chez les chiens et $\geq 0,5$ mg/kg chez les singes. Dans l'étude du singe de 52 semaines, la détresse respiratoire était associée à l'administration de la kétamine à fingolimod doses de 3 et 10 mg/kg.

Les vasculopathie chez les rats Wistar impliquaient des vaisseaux dans plusieurs organes, dont le rein, la rate, le mésentérique et le cerveau. Les doses d'effet les plus faibles étaient de 1,5 mg/kg dans l'étude de 26 semaines et de 0,15 mg/kg dans l'étude de cancérogénicité de 104 semaines. Les lésions vasculaires dans le coeur des chiens administrés ≥ 1 mg/kg ont été considérées comme liées aux effets hémodynamiques de la fingolimod.

Les résultats du traitement des reins (néphropathie, basophilie tubulaire et/ou moulages hyalines) se sont produits dans des études sur les rongeurs (5 mg/kg en 13 semaines et $\geq 0,25$ mg/kg dans des études de 104 semaines chez des souris;) $\geq 0,3$ mg/kg en 26 semaines et $\geq 0,05$ mg/kg dans les études de 104 semaines chez les rats).

Des changements pathologiques étaient présents dans le système nerveux chez les chiens à des doses relativement élevées. Des infiltrats de cellules mononucléaires ou des cellules mononucléaires périvasculaires étaient présents dans le cerveau ou la moelle épinière à 10 mg/kg (étude de 26 semaines) et à 30 mg/kg (étude de 4 semaines).

Les résultats liés au traitement dans les études toxicologiques à doses répétées montraient généralement des signes de réversibilité potentielle après le sevrage du traitement, même si la récupération était incomplète dans certains cas.

Effets sur le foie (augmentation de la transaminase chez les rats et les chiens), hypophyse (vacuolisation et/ou atrophie des cellules antérieures de l'hypophyse chez les rats et les chiens), bulbe surrénale (vacuolisation et diminution du nombre de cellules et de la fibrose chez les chiens) et tractus gastro-intestinal (l'érosion du préestomac chez les rats, les ulcères gastriques chez les chiens) s'est principalement produite à des doses relativement élevées et de manière incohérente entre les espèces. Il n'y avait pas de résultats ophtalmoscopique liés au traitement dans les études toxicologiques. Vasculopathie était présent dans les yeux histopathologique pour un petit nombre d'animaux traités à $\geq 0,5$ mg/kg dans l'étude du rat de 104 semaines.

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée lors d'un essai biologique de 2 ans chez des rats à des doses orales de fingolimod jusqu'à la dose maximale tolérée de 2,5 mg/kg, ce qui représente une marge approximative de 50 sur la base de l'exposition systémique humaine (AUC) à la dose de 0,5 mg. La vasculopathie et la néphropathie sont les principales lésions qui contribuent à l'augmentation de la mortalité à 0,5 et 2,5 mg/kg. Dans une étude de deux ans sur la souris, une incidence accrue de lymphome malin a été observée à des doses de 0,25 mg/kg et plus, représentant une marge approximative de 6 fois basée sur l'exposition systémique humaine (AUC) à une dose journalière de 0,5 mg.

Fingolimod n'était pas mutagène dans un test d'Ames et dans une lignée cellulaire de lymphomede souris L5178Y in vitro. Aucun effet clastogène n'a été observé in vitro dans les cellules pulmonaires V79 du hamster chinois. Fingolimod induit des aberrations

chromosomiques numériques (polyploïdie) dans les cellules V79 à des concentrations de 3,7 mcg/ml et plus. Le fingolimod n'était pas clastogène dans les essais in vivo du micronoyau chez les souris et les rats.

La fingolimod n'a pas eu d'effet sur le nombre de spermatozoïdes ou la motilité, ni sur la fertilité chez les rats mâles et femelles jusqu'à la dose la plus élevée testée (10 mg/kg), ce qui représente une marge approximative de 150, basée sur l'exposition systémique humaine (AUC) à une dose journalière de 0,5 mg.

La fingolimod était tératogène à des doses de 0,1 mg/kg ou plus (ce qui correspond à 2 fois ou plus à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée de 0,5 mg) lorsqu'elle est administrée à des rats gravides pendant la période de organogenèse. Les malformations viscérales les plus courantes incluaient la tronc persistante artériel et le défaut de septum ventriculaire. Le récepteur affecté par le fingolimod (sphingosine-1-phosphate récepteur) est connu pour être impliqué dans la formation vasculaire pendant l'embryogenèse. Une augmentation de la perte postérieure à l'implantation a été observée chez des rats à des doses de 1 mg/kg et plus et une diminution du fœtus viable à 3 mg/kg. Fingolimod n'était pas tératogène chez le lapin, mais on a observé une augmentation de l'incidence de la mortalité foetale embryonnaire à partir de doses de 1,5 mg/kg (correspondant à une exposition similaire chez l'homme à la dose recommandée de 0,5 mg), et une diminution des foetus viables ainsi que du fœtus retard de croissance à 5 mg/kg.

Chez les rats, la survie des nouveau-nés de génération F1 a été diminuée au début du post-partum à des doses administrées pendant la grossesse et la lactation qui n'ont pas causé de toxicité maternelle (0,05, 0,15 et 0,5 mg/kg). Cependant, les poids corporels F1, le développement, le comportement et la fertilité n'ont pas été affectés par le traitement par fingolimod.

Fingolimod a été excrété dans le lait des animaux traités pendant la lactation. Fingolimod et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire chez les lapins gravides.

RÉFÉRENCES

1. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) dans la Sclérose en plaques: les effets thérapeutiques dans le système immunitaire et le système nerveux central. *Br J Pharmacol*, 2009 158(5):1173-82.
2. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, et al. FTY720 (fingolimod) l'efficacité dans un modèle animal de la sclérose en plaques nécessite des astrocytes de la sphingosine 1-phosphate récepteur 1 (S1P1) de modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011; 108(2):751-6.
3. Chun J, Hartung HP. Mécanisme d'action de la fingolimod orale (FTY720) dans la sclérose en plaques. *Clin Neuropharmacol*. [2010](#);33(2):91-101.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Fingolimod orale ou interféron intramusculaire pour rechute de la sclérose en plaques. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):402-15.
5. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, et al. Pharmacocinétique de la fingolimod (FTY720) et d'un contraceptif oral combiné administré chez les femmes en santé: résultats de l'étude sur l'interaction médicament-médicament. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50(8):540-4.
6. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, et al. Pénétration cérébrale du médicament immunomodulateurs oral FTY720 et sa phosphorylation dans le système nerveux central pendant l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale: conséquences pour le mode d'action dans la sclérose en plaques. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007; 323(2):469-75.
7. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, et al. Amélioration de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chez les rats Lewis par traitement FTY720. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 305:70- 77.
8. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, et al. Edg8/S1P5: un récepteur oligodendrocyte à double fonction sur la rétraction des procédés et la survie cellulaire. *J Neurosci*, 2005; 25(6):1459-1469.
9. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. Un essai contrôlé par placebo de la fingolimod orale dans la sclérose en plaques multiples. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):387-401.
10. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. Rôles essentiels de l'axe des récepteurs sphingosine 1-phosphate/S1P1 dans la migration des cellules souches neurales vers un site de lésions de la moelle épinière. *Cellules souches*, 2007; 25(1):115-124.
11. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Altération du trafic des lymphocytes par les agonistes des récepteurs sphingosine-1-phosphate. *Science*, 2002 296(5566):346-349.
12. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. La sortie des lymphocytes du thymus et des organes lymphoïdes périphériques dépend du récepteur S1P 1. *Nature*, 2004; 427(6972):355-360.

13. Miron VE, Schubart A, Antel JP. Système nerveux central-effets dirigés de FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci*, 2008; 274(1-2):13-17.
14. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, et al. FTY720 module l'extension et la survie des progéniteurs oligodendrocytes humains. *Ann Neurol*, 2008; 63(1):61-71.
15. Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, et al. Rôle essentiel des kinases sphingosine dans le développement neural et vasculaire. *Mol Cell Biol*, 2005; 25(24):11113-11121.
16. Pham TH, Okada T, Matloubian M, et al. récepteurs S1P1 remplacent la rétention de signalisation médiée par les récepteurs alpha G i-couplée, de promouvoir la sortie de cellule T. *Immunité*, 2008; 28:122- 33.
17. Schwab SR, Cyster JG. Trouver un moyen de sortir: la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes. *Nat Immunol*, 2007; 8(12):1295-301.
18. Monographie de produit: ^{Pr}GILENYA®; Capsules de Fingolimod à 0,25 mg et 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod) ; Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; N° de contrôle de soumission : 233920 ; Date de révision : 19 décembre 2019

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS**Pr MAR-FINGOLIMOD****Fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)**

Cette notice est la troisième partie d'une « monographie de produit » en trois parties publiée lorsque la vente de MAR-FINGOLIMOD a été autorisée au Canada et est destinée spécifiquement aux consommateurs. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur MAR-FINGOLIMOD. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant le médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT**Dans quel cas le médicament est-il utilisé :**

MAR-FINGOLIMOD est utilisé pour traiter :

- Les patients adultes souffrant d'une forme cyclique de sclérose en plaques (SP). MAR-FINGOLIMOD est généralement recommandé aux patients atteints de SP n'ayant pas bien répondu à un ou plusieurs des autres traitements contre la sclérose en plaques ou qui ne les tolèrent pas.

Ce qu'il fait :

MAR-FINGOLIMOD ne guérit pas la SP, mais il aide à réduire le nombre de poussées qui se produisent, à réduire l'inflammation dans le cerveau (lésions cérébrales identifiées par IRM) et à ralentir l'accumulation des problèmes physiques dus à la SP (progression du handicap).

MAR-FINGOLIMOD change la manière dont le système immunitaire de l'organisme fonctionne en diminuant la capacité des lymphocytes à se déplacer librement dans le corps. Cela réduit le nombre de lymphocytes dans le sang et les empêche d'atteindre le cerveau et la moelle épinière. Cela peut réduire l'inflammation et l'atteinte nerveuse qui se produisent dans la SP.

Quand ne faut-il pas l'utiliser ?

Vous ne devez pas prendre MAR-FINGOLIMOD si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au fingolimod ou à l'un des autres ingrédients indiqués dans cette notice.
- votre système immunitaire est affaibli (immunodéprimé) en raison d'une maladie (syndrome d'immunodéficience) ou de médicaments ou de traitements qui suppriment le système immunitaire, tels que les médicaments utilisés pour

traiter le cancer ou la transplantation de moelle osseuse.

- vous souffrez d'une infection active grave ou d'une infection chronique active telle que l'hépatite ou la tuberculose.
- vous souffrez d'un cancer actif (à l'exception d'un type de cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire).
- vous souffrez d'une maladie hépatique grave.
 - avez eu une crise cardiaque, une angine de poitrine, un accident vasculaire cérébral ou un avertissement d'accident vasculaire cérébral ou certains types d'insuffisance cardiaque au cours des 6 derniers mois.
- avez certains types de rythme cardiaque irrégulier ou anormal (arythmie), ou votre électrocardiogramme (ECG) montre un allongement de l'intervalle QT avant l'initiation de MAR-FINGOLIMOD
- prenez ou avez récemment pris des médicaments pour le rythme cardiaque irrégulier tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol (en raison d'un effet supplémentaire éventuel sur le rythme cardiaque irrégulier).
- êtes enceinte, soupçonnez que vous pourriez l'être ou prévoyez de le devenir.
- êtes en âge de procréer et vous n'utilisez pas de méthodes efficaces de contraception.
- êtes en âge de procréer, jusqu'à ce qu'il soit confirmé par un test de grossesse que vous n'êtes pas enceinte. Cela se fait juste avant que vous commencez le traitement par MAR-FINGOLIMOD

Quel est l'ingrédient médicinal :

La substance active de MAR-FINGOLIMOD est le fingolimod.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux des capsules dures MAR-FINGOLIMOD 0,5 mg sont : gélatine, phosphate de calcium dibasique anhydre, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Dans quelles formes posologiques est-il disponible :

MAR-FINGOLIMOD est fourni sous forme de capsules dures. Chaque capsule dure contient 0,5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Vaccin contre la varicelle**

Les patients qui n'ont pas eu la varicelle ou qui n'ont pas reçu le vaccin contre la varicelle risquent d'avoir une varicelle grave et

potentiellement mortelle pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD. De très rares cas mortels de varicelle ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod, qui ont également reçu une corticothérapie relativement longue.

Si vous n'êtes pas protégé contre la varicelle, votre médecin peut recommander que vous receviez le vaccin contre la varicelle 1 mois avant de commencer le traitement par MAR-FINGOLIMOD.

AVANT d'utiliser MAR-FINGOLIMOD, parlez avec votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez des problèmes cardiaques, tels qu'une **pression artérielle élevée ou une apnée du sommeil grave et non traitée.**
- **vous prenez des médicaments pour un rythme cardiaque irrégulier** tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol (voir « Quand ne faut-il pas l'utiliser »).
- **vous souffrez d'un rythme cardiaque lent, vous prenez déjà d'autres médicaments qui ralentissent votre rythme cardiaque ou vous avez des antécédents de perte de conscience soudaine (évanouissement).**
- vous avez un système immunitaire affaibli (en raison d'une maladie ou de médicaments qui suppriment le système immunitaire).
- vous avez été vacciné le mois avant que vous ne commenciez à prendre MAR-FINGOLIMOD ou vous prévoyez de recevoir un vaccin. Vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (appelés « vaccins vivants atténués ») pendant et jusqu'à 2 mois après le traitement par MAR-FINGOLIMOD.
- vous n'avez jamais eu la varicelle ou n'avez pas été vacciné contre la varicelle.
- vous avez ou avez eu des troubles visuels ou d'autres signes de gonflement dans la zone de vision centrale à l'arrière de l'œil (une condition appelée œdème maculaire), une inflammation ou une infection de l'œil (uvéïte).
- vous souffrez du diabète. Le diabète augmente le risque d'avoir un œdème maculaire pendant le traitement de MAR-FINGOLIMOD.
- vous avez des problèmes hépatiques. MAR-FINGOLIMOD peut affecter votre fonction hépatique.
- vous avez une pression artérielle faible ou élevée. MAR-FINGOLIMOD provoque une légère augmentation de la pression artérielle.
- vous avez des taux de cholestérol ou de triglycérides élevés. MAR-FINGOLIMOD peut augmenter les taux de cholestérol et de triglycérides dans votre sang.
- vous avez des problèmes rénaux.
- vous avez des problèmes respiratoires. MAR-FINGOLIMOD a un léger effet sur la fonction pulmonaire.

- vous êtes enceinte, pensez que vous pourriez être enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- vous allaitez.

• Votre médecin déterminera **si vous devez vous faire vacciner contre le virus du papillome humain (VPH)** avant d'initier le traitement. Si vous êtes une femme, votre médecin vous recommandera également un dépistage du VPH. Des cas d'infection par le VPH, y compris des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au VPH, ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod.

Surveillance : Avant de commencer le traitement et périodiquement pendant le traitement, votre médecin peut souhaiter faire plusieurs tests pour aider à surveiller les effets indésirables de MAR-FINGOLIMOD. Ceux-ci comprendront : analyses sanguines (pour vérifier votre nombre de globules blancs, votre fonction hépatique), examen des yeux (pour surveiller l'œdème maculaire), vérification de votre rythme cardiaque et de votre pression artérielle, et éventuellement de votre fonction pulmonaire.

Rythme cardiaque lent ou rythme cardiaque irrégulier

Le fingolimod provoque un ralentissement du rythme cardiaque, surtout au cours du premier mois de traitement. Le fingolimod peut également provoquer un rythme cardiaque irrégulier, en particulier après la première dose. Le rythme cardiaque irrégulier revient généralement à la normale en moins d'un jour. Le rythme cardiaque lent revient généralement à la normale en un mois. Ces troubles du rythme cardiaque peuvent être plus probables chez les patients présentant des facteurs de risque, tels que des maladies cardiaques, ou lorsque certains médicaments pouvant interagir avec MAR-FINGOLIMOD sont pris. En général, les personnes de plus de 65 ans présentent un risque plus élevé.

Si vous avez un rythme cardiaque irrégulier ou anormal ou des antécédents de perte de conscience soudaine (évanouissement), votre condition peut s'aggraver temporairement avec MAR-FINGOLIMOD. Il en va de même si vous avez un rythme cardiaque lent ou si vous prenez des médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque.

Si vous ressentez un quelconque symptôme d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations (sensation d'avoir un rythme cardiaque rapide, irrégulier ou très fort), des évanouissements ou des convulsions, à n'importe quel moment pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD, vous devez obtenir des soins médicaux immédiats.

Étant donné que le fingolimod a des effets

indésirables sur le cœur, vous devrez passer un électrocardiogramme (ECG) pour vérifier la santé de votre cœur avant de commencer le fingolimod. Votre médecin vous demandera de rester à la clinique ou au cabinet pendant au moins 6 heures après la prise de la première dose de fingolimod afin que votre rythme cardiaque et votre pression artérielle puissent être contrôlés chaque heure et que des mesures appropriées puissent être prises si des effets indésirables liés au cœur se produisent au début du traitement. Un deuxième ECG sera réalisé 6 heures après la prise de la première dose. En fonction des résultats de l'ECG, des contrôles de la pression artérielle et de comment vous vous sentez, vous devrez peut-être être observé plus longtemps, possiblement toute une nuit, dans un établissement de soins de santé. Le même processus d'observation peut s'appliquer si vous recommencez le traitement après une interruption du traitement par fingolimod.

Infections

Les effets de MAR-FINGOLIMOD sur le système immunitaire de votre corps peuvent réduire la capacité de votre corps à combattre les infections et vous pourrez contracter des infections plus facilement pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD (et jusqu'à 2 mois après avoir arrêté de le prendre). Si vous avez une infection, dites-le à votre médecin avant de prendre MAR-FINGOLIMOD. Toute infection que vous avez déjà peut s'aggraver. Les infections peuvent être graves et parfois mortelles. Avant de commencer à prendre MAR-FINGOLIMOD, votre médecin confirmera si vous avez suffisamment de globules blancs dans votre sang. Pendant votre traitement par MAR-FINGOLIMOD, si vous pensez avoir une infection, si vous avez de la fièvre, si vous avez l'impression d'avoir la grippe ou si vous avez un mal de tête avec une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, des nausées et / ou de la confusion (ceux-ci peuvent être causés par une infection fongique grave et peuvent être des symptômes d'une méningite cryptococcique), contactez immédiatement votre médecin. Si vous pensez que votre SP s'aggrave (p.ex., faiblesse ou changements visuels) ou si vous remarquez des symptômes nouveaux ou inhabituels, parlez-en à votre médecin dès que possible car il pourrait s'agir des symptômes d'un trouble cérébral rare causé par une infection et appelé leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP). Votre médecin envisagera d'effectuer une IRM pour évaluer cette condition et décidera si vous devez arrêter de prendre MAR-FINGOLIMOD.

L'utilisation d'autres médicaments et traitements qui suppriment ou changent la manière dont le système immunitaire fonctionne n'est pas recommandée pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD car le risque d'infection peut être plus élevé.

Œdème maculaire

Un problème de vision, appelé œdème maculaire, peut se produire pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD. L'œdème maculaire peut causer certains des mêmes symptômes visuels qu'une poussée de SP (névrite optique), mais vous ne pourriez remarquer aucun symptôme. L'œdème maculaire se produit généralement dans les 3 à 4 mois après que vous ayez commencé à prendre MAR-FINGOLIMOD. Par conséquent, votre médecin doit tester votre vision 3 à 4 mois après que vous ayez commencé à prendre MAR-FINGOLIMOD, ou chaque fois que vous remarquez des changements dans votre vision pendant le traitement.

Votre risque d'œdème maculaire peut être plus élevé si vous souffrez du diabète ou si vous déjà avez eu une inflammation de l'œil appelée uvéite. Si vous avez ou avez déjà eu des troubles visuels ou d'autres signes de gonflement dans la zone centrale de la vision (macula) à l'arrière de l'œil, une uvéite ou le diabète, votre médecin doit tester votre vision avant que vous ne commenciez à prendre MAR-FINGOLIMOD.

Crises :

Certains patients ont eu des crises pendant la prise de fingolimod. On ne sait pas si les crises étaient liées aux effets de leur SP, du fingolimod, ou à une combinaison des deux. Si vous avez une crise pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD, vous devez appeler votre médecin immédiatement.

Dépression et idéation suicidaire :

Sont connues de se produire dans la population souffrant de SP. Les patients, les familles et les personnes qui s'occupent des patients traités par MAR-FINGOLIMOD doivent les surveiller pour ces symptômes. Contactez **immédiatement** votre professionnel de la santé si l'un de ces symptômes apparaît.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Les effets de MAR-FINGOLIMOD sur le système immunitaire du corps peuvent augmenter le risque de développer des lymphomes et d'autres cancers tels que le cancer de la peau. Des lymphomes et des cancers de la peau, principalement des carcinomes basocellulaires, ont été rapportés chez des patients traités par fingolimod.

Si vous avez déjà des grains de beauté ou des plaies ouvertes avant de commencer le traitement par MAR-FINGOLIMOD, faites attention aux changements de taille, de forme ou de couleur des grains de beauté ou à la guérison des plaies ouvertes (ne guérissent pas en quelques semaines) après avoir commencé le traitement. Ceux-ci peuvent être des signes de cancer de la peau dont vous devriez parler avec votre médecin.

Un type de cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire (CBC) et d'autres néoplasmes cutanés

tels que le mélanome malin, le carcinome épidermoïde, le sarcome de Kaposi et le carcinome à cellules de Merkel ont été rapportés chez des patients atteints de SP traités par fingolimod. Vous devriez examiner votre peau régulièrement pour tout changement inhabituel pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD. Les symptômes du CBC peuvent comprendre des nodules cutanés (p.ex. des nodules nacrés brillants), des plaques ou des plaies ouvertes qui ne guérissent pas en quelques semaines. Les symptômes d'autres cancers de la peau peuvent inclure une croissance anormale ou des changements de la peau, tels que des grains de beauté inhabituels, qui peuvent changer de couleur, de forme ou de taille au fil du temps. Votre médecin fera également à des examens cutanés réguliers pendant votre traitement par MAR-FINGOLIMOD. Une exposition de longue durée au soleil et un système immunitaire affaibli peuvent affecter le risque de développer un carcinome à cellules de Merkel. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV en portant des vêtements de protection appropriés et en appliquant de manière régulière une crème solaire avec un haut degré de protection contre les UV.

Après l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD, les symptômes de la SP peuvent revenir et s'aggraver par rapport à avant ou pendant le traitement. Dites à votre médecin si vos symptômes de SP s'aggravent après l'arrêt de MAR-FINGOLIMOD.

Une condition incluant des lésions cérébrales inhabituellement volumineuses associées à une rechute de la SP a été rapportée dans de rares cas chez les patients traités par fingolimod (une condition appelée lésions tumorales). En cas de rechute grave, votre médecin envisagera d'effectuer une IRM pour évaluer cette condition et décidera si vous devez arrêter de prendre MAR-FINGOLIMOD.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

Le fingolimod a été étudié chez très peu de patients de plus de 65 ans atteints de SP. Il faut faire preuve d'une prudence accrue chez les patients âgés pendant le traitement par MAR-FINGOLIMOD en raison de la probabilité accrue de développer d'autres problèmes médicaux en plus de la SP.

Enfants et adolescents (moins 18 ans)

MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Grossesse et allaitement

MAR-FINGOLIMOD peut nuire au bébé à naître s'il est utilisé pendant la grossesse. Si vous êtes une femme qui pourrait tomber enceinte ou si vous êtes

une femme qui prévoit de tomber enceinte, avant de commencer le traitement par MAR-FINGOLIMOD, votre médecin :

- vous parlera des risques encourus par un bébé à naître,
- vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte,

et

- vous devez utiliser une contraception efficace pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD et pendant deux mois après que vous arrêtez de le prendre.

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD et dans les deux mois après que vous arrêtez de le prendre, car vous risquez de nuire à votre enfant à naître. Parlez avec votre médecin du risque associé et des méthodes de contraception fiables que vous devez utiliser pendant le traitement et pendant les 2 mois après que vous arrêtez le traitement.

Dites immédiatement à votre médecin si vous tombez enceinte pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD.. Vous et votre médecin déciderez de ce qui est le mieux pour vous et votre bébé. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD, vous pouvez appeler le Registre des Femmes Enceintes au 1-855-627-2261 ou vous rendre sur www.marcanpharma.com.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez MAR-FINGOLIMOD. MAR-FINGOLIMOD peut passer dans le lait maternel et il existe un risque d'effets indésirables graves pour un bébé allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après la première dose de MAR-FINGOLIMOD, vous devrez rester au cabinet ou à la clinique du médecin pendant au moins 6 heures pour que votre rythme cardiaque soit contrôlé. Votre capacité à conduire et à utiliser des machines peut être affectée pendant et éventuellement après cette période.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dites à votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants :

- **Médicaments pour les problèmes cardiaques ou la pression artérielle élevée.**
- **Médicaments pour un rythme cardiaque irrégulier** tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol. (voir « Quand ne faut-il pas l'utiliser ? »)
- **Médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque**, tels que l'aténolol ou le métoprolol

(appelés bêtabloquants), tels que le vérapamil, ou le diltiazem (appelé inhibiteur calcique) ou la digoxine.

- **Médicaments qui suppriment ou modulent le système immunitaire, y compris les autres médicaments utilisés pour traiter la SP** (interféron bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, fumarate de diméthyle, tériflunomide, alemtuzumab ou corticostéroïdes) ou **médicaments utilisés pour traiter le cancer**. Le traitement par MAR-FINGOLIMOD ne doit pas être initié pendant que vous prenez ces médicaments. Le traitement par MAR-FINGOLIMOD peut généralement être initié immédiatement après l'arrêt de l'interféron bêta, de l'acétate de glatiramère ou du fumarate de diméthyle, à condition que les effets immunitaires de ces traitements aient disparu. Si vous passez à MAR-FINGOLIMOD après avoir reçu d'autres traitements modifiants l'évolution de la maladie de SP (indiqués ci-dessus), votre fournisseur de soins de santé voudra peut-être attendre plusieurs mois pour réduire l'éventuel effet supplémentaire sur le système immunitaire et le risque accru d'infections graves. Cependant, il n'est pas recommandé d'initier le traitement par MAR-FINGOLIMOD après l'alemtuzumab.

Lorsque les corticostéroïdes ont été utilisés pendant quelques jours pour traiter les rechutes dans les études sur la sclérose en plaques avec le Fingolimod, cela n'a pas entraîné d'augmentation des infections. Cependant, comme il existe un risque accru d'infection, il est recommandé de faire preuve d'une prudence accrue si des corticostéroïdes sont utilisés.

- **Vaccins**. Si vous devez recevoir un vaccin, demandez d'abord l'avis de votre médecin. Pendant et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par MAR-FINGOLIMOD, l'administration de certains vaccins contenant un virus vivant (vaccins vivants atténués) peut entraîner l'infection que le vaccin devrait prévenir, tandis que d'autres vaccins peuvent ne pas assez bien fonctionner pour vous protéger.
- **Médicaments antifongiques** (tels que le kétoconazole).
- **Antibiotiques** (tels que l'érythromycine).
- **Médicaments pour traiter l'infection par le VIH**.
- **Médicaments contre l'asthme**

Prenez toujours MAR-FINGOLIMOD exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.

Dose habituelle pour les adultes :

La dose est d'une capsule par jour (0,5 mg de

fingolimod) prise par voie orale (par la bouche).

Prenez MAR-FINGOLIMOD une fois par jour, à la même heure chaque jour, avec un demi-verre d'eau. MAR-FINGOLIMOD peut être pris avec ou sans nourriture.

N'arrêtez pas de prendre MAR-FINGOLIMOD et ne modifiez pas votre dose sans en parler avec votre médecin.

MAR-FINGOLIMOD restera dans votre corps jusqu'à 2 mois après que vous arrêtez de le prendre, et les effets indésirables décrits dans cette notice peuvent encore se produire pendant cette période.

Surdosage :

Si vous avez pris plus de MAR-FINGOLIMOD que ce que votre médecin a recommandé, contactez immédiatement le centre antipoison régional et un professionnel de la santé, ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous n'avez pas de symptômes. Prenez l'emballage du médicament avec vous lorsque vous allez à l'hôpital.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose comme prévue. Ne prenez pas une dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous avez oublié une dose un jour pendant les 2 premières semaines, ou si vous arrêtez de prendre MAR-FINGOLIMOD pendant plus de 7 jours au cours des 3 et 4 semaines de traitement, contactez immédiatement votre médecin. Votre médecin peut décider de vous observer lorsque vous prenez la dose suivante.

Si vous recommencez à prendre MAR-FINGOLIMOD après un arrêt de 2 semaines ou plus, vous recommencerez à prendre MAR-FINGOLIMOD dans le cabinet ou la clinique de votre médecin. Ne recommencez pas à prendre MAR-FINGOLIMOD après l'avoir arrêté pendant plus de 2 semaines sans demander l'avis de votre médecin.

Comme avec tous les médicaments, les patients traités par MAR-FINGOLIMOD peuvent présenter des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents (affectent plus de 1 patient sur 10) :

- Infection par le virus de la grippe
- Mal de tête
- Diarrhée
- Mal de dos
- Toux

Effets indésirables fréquents (affectent entre 1 à 10 patients sur 100) :

- Sinusite

- Infections fongiques affectant la peau, les ongles ou les cheveux
- Étourdissement
- Migraine
- Faiblesse
- Augmentation légère de la pression artérielle
- Éruption cutanée
- Perte de cheveux
- Peau qui démange
- Perte de poids
- Vision trouble
- Essoufflement
- Picotements ou engourdissements
- Dépression
- Douleur oculaire

Effets indésirables peu fréquents (affectent entre 1 à 10 patients sur 1000) :

- Humeur dépressive.

Fréquence indéterminée :

- Nausée
- Douleur musculaire
- Douleur articulaire

Si l'un de ces effets indésirables vous affecte gravement, dites-le à votre médecin

Dites à votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez d'autres effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre professionnel de santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Symptômes de bronchite tels que toux avec flegme, douleur thoracique, fièvre		✓	
	Symptômes de gastro-entérite tels que vomissement, nausée, diarrhée, fièvre		✓	
	Symptômes du zona (ou herpès zoster) tels que cloques, brûlures, démangeaisons ou douleurs de la peau, généralement sur le haut du corps ou sur le visage. Les autres symptômes peuvent être une fièvre suivie d'un engourdissement, de démangeaisons ou de plaques		✓	
	Symptômes de rythme cardiaque lent (bradycardie) tels qu'étourdissement, fatigue, conscience des battements de son propre cœur, diminution de la pression artérielle		✓	
	Symptômes d'un type de cancer de la peau appelé carcinome basocellulaire (CBC), qui apparaît souvent sous la forme d'un nodule nacré, bien qu'il puisse également		✓	
	Symptômes d'un faible taux de globules blancs tels que fièvre, mal de gorge ou ulcères buccaux dus à des infections		✓	
	Symptômes de pneumonie tels que fièvre, toux, difficultés à respirer		✓	
Peu fréquent				

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
	Symptômes d'œdème maculaire (gonflement de la zone de vision centrale de la rétine à l'arrière de l'œil) tels que des ombres ou un angle mort au centre de la vision, vision trouble, problèmes de perception des couleurs ou des détails fins		✓	
	Trouble du foie (les symptômes comprennent nausées ou vomissements, perte d'appétit, gonflement et / ou douleur à l'abdomen, sensation de fatigue, démangeaisons, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée)		✓	
	Difficultés respiratoires		✓	
	Mélanome, un type de cancer de la peau qui se développe généralement à partir d'un grain de beauté inhabituel. De nouveaux grains de beauté ou des grains de beauté qui peuvent également changer de taille, de forme, de hauteur ou de couleur au fil du temps, peuvent être des signes de mélanome. Les grains de		✓	
	Crises, convulsions (plus fréquentes chez les enfants et les adolescents que chez les adultes)			✓
Rare	Accident vasculaire cérébral (les symptômes comprennent : faiblesse et / ou perte de sensibilité des membres ou du visage, troubles de l'élocution, maladresse, perte de vision)			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
	Maladie artérielle périphérique (les symptômes comprennent membres, doigts ou orteils froids, douloureux et décolorés)			✓
	Encéphalopathie postérieure réversible (les symptômes peuvent comprendre : mal de tête sévère et soudain, nausées ou vomissements, somnolence, changement de personnalité, paralysie, élocution anormale, convulsions et changements de vision)			✓
	Cancer du système lymphatique (lymphome) (les symptômes peuvent comprendre gonflement des ganglions lymphatiques, amygdales gonflées, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, sensation de fatigue, démangeaisons, perte de poids inexplicée, perte d'appétit, toux persistante/difficultés respiratoires ou incapacité à respirer, et mal de tête)		✓	
Très rare	Tumeur liée à l'infection par le virus de l'herpès humain 8 appelé sarcome de Kaposi (les symptômes peuvent comprendre des taches ou des tumeurs violettes, rouges ou brunes, généralement sur la peau des jambes ou du visage)		✓	

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE				
Symptôme / effet		Parlez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Cas isolés	Irrégularité temporaire mais grave du rythme cardiaque			✓
Fréquence indéterminée	Infections cryptococciques (un type d'infection fongique), comprenant la méningite avec des symptômes tels que mal de tête avec raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées et / ou confusion		✓	
	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), une infection cérébrale rare (les symptômes peuvent inclure une faiblesse d'un côté du corps, des problèmes de réflexion ou des changements de vision)		✓	
	Retour de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement (aggravation des symptômes de la SP par rapport à avant et pendant le traitement)		✓	
	Infection par le virus du papillome humain (VPH), notamment des papillomes, des dysplasies, des verrues et des cancers liés au VPH.		✓	
	Réaction allergique, y compris des symptômes d'éruption cutanée ou d'urticaire avec démangeaisons, gonflement des lèvres, de la langue ou du visage, qui sont plus susceptibles de se produire le jour où vous commencez le traitement par MAR- FINGOLIMOD.		✓	

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Cette notice a été préparée par :
Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite 112, Ottawa,
Ontario, K2E 1A2

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou en
- En appelant gratuitement le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de prendre en charge vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Date de révision : 27 mars 2020

CONSERVATION

Conservation :

Ne pas utiliser MAR-FINGOLIMOD après la date d'expiration indiquée sur la boîte.

Conserver entre 15 et 25°C.

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PLUS D'INFORMATIONS

Si vous voulez plus d'informations au sujet de MAR-FINGOLIMOD :

- Parlez avec votre professionnel de soins de santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>); le site internet de Marcan Pharmaceuticals Inc. www.marcanpharma.com, ou en appelant le 1-855-627-2261.