

**Renseignements importants en matière d'innocuité
approuvés par Santé Canada concernant ^{Pr}GILENYA* (fingolimod)**



Le 21 août 2012

Aux professionnels de la santé

Objet : GILENYA* (fingolimod) Recommandations plus fermes concernant la surveillance cardiovasculaire suivant la première dose et l'emploi chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante

Docteure, Docteur,
Madame, Monsieur,

Novartis Pharma Canada inc. (« Novartis »), en collaboration avec Santé Canada, souhaite vous faire part de nouveaux renseignements importants en matière d'innocuité ainsi que de nouvelles recommandations d'utilisation, lesquels ont été intégrés à la monographie de GILENYA* (fingolimod), un médicament indiqué pour le traitement des patients atteints de la forme rémittente de la sclérose en plaques.

Des manifestations cardiovasculaires tardives isolées, dont un cas d'asystole transitoire et un décès inexpliqué, sont survenues au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de la première dose de GILENYA*. Santé Canada a terminé son évaluation, qui comprenait un certain nombre de décès rapportés à l'échelle internationale, dont certains ont été considérés comme possiblement associés à GILENYA*. Aucun décès n'a été signalé au Canada. Cinquante-quatre (54) cas de manifestations indésirables cardiovasculaires graves, possiblement associés à GILENYA*, ont été rapportés au Canada entre le 9 mars 2011 et le 31 janvier 2012. La majorité de ces cas sont survenus au cours des 6 heures suivant l'administration de la première dose et consistaient en bradycardie, hypertension, hypotension et étourdissements/malaise/palpitations. L'exposition des patients à GILENYA* au Canada entre le 1^{er} avril 2011 et le 31 décembre 2011 a été estimée à 155,3 années-patients¹ provenant d'au moins 621 patients².

De nouvelles recommandations destinées à réduire le risque de manifestations cardiovasculaires chez les patients prenant GILENYA* ont été intégrées dans la section *MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* de la monographie de produit.

- L'amorce du traitement par GILENYA* entraîne une diminution réversible de la fréquence cardiaque et a également été associée à un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et à des cas isolés d'événements cardiovasculaires graves et à un décès inexpliqué.
- Un électrocardiogramme (ECG) et une mesure la tension artérielle doivent être

réalisés avant et 6 heures après l'administration de la première dose.

- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance (mesure du pouls et de la tension artérielle toutes les heures) durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose pour déceler tout signe ou symptôme de bradyarythmie.
- Les circonstances où il est déconseillé de prescrire GILENYA* et qui nécessitent une surveillance additionnelle au-delà de 6 heures sont décrites en détail ci-après.

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

La monographie de GILENYA* a été mise à jour et comprend des recommandations supplémentaires. **Pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets et les conditions d'utilisation, veuillez passer en revue la version mise à jour de la monographie de produit avant de prescrire GILENYA*.**

Circonstances où il est déconseillé d'administrer GILENYA* :

- En raison du risque de graves troubles du rythme, GILENYA* ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou ont déjà présenté un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré (bloc de Mobitz de type II) ou d'un degré supérieur, une maladie du sinus ou un bloc sino-auriculaire; aux patients qui ont des antécédents de syncope récurrente, de bradycardie symptomatique ou d'allongement significatif de l'intervalle QT (QTc > 470 ms chez les femmes ou > 450 ms chez les hommes); ou encore aux patients qui présentent d'importants facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie ou allongement congénital de l'intervalle QT).
- GILENYA* ne doit pas être administré aux patients ayant une maladie cardiaque ischémique connue (y compris l'angine), des antécédents d'infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, des antécédents d'arrêt cardiaque, une maladie vasculaire cérébrale, une hypertension non maîtrisée, ou de l'apnée du sommeil grave et non traitée, car ils pourraient mal réagir à une bradycardie importante.
- Le traitement par GILENYA* ne devrait pas être amorcé en concomitance avec des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques bradycardisants ou d'autres agents susceptibles d'abaisser la fréquence cardiaque. Si un traitement par GILENYA* est jugé nécessaire, on cherchera à obtenir l'avis d'un cardiologue sur la possibilité de faire passer le patient à un médicament n'ayant pas pour

effet d'abaisser la fréquence cardiaque ou, dans le cas où une telle éventualité ne serait pas envisageable, sur la surveillance appropriée à instaurer (au moins jusqu'au lendemain) en début de traitement.

- Les antiarythmiques des classes Ia et III ont été associés à des torsades de pointes chez des patients qui présentaient une bradycardie. Étant donné que le traitement par GILENYA* entraîne initialement une diminution de la fréquence cardiaque, GILENYA* ne doit pas être administré en concomitance avec ces médicaments.

Surveillance prolongée:

- Si une intervention médicamenteuse s'impose pendant la période d'observation consécutive à l'administration de la première dose, on devra poursuivre la surveillance continue (p. ex., par surveillance électrocardiographique continue) jusqu'au lendemain dans un établissement médical et appliquer les mêmes modalités de surveillance que celles liées à la première dose au moment d'administrer la deuxième dose de GILENYA*.

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

- la fréquence cardiaque 6 heures après l'administration de la première dose est < 45 battements par minute (bpm) (ou est à sa valeur la plus basse);
- l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la première dose révèle l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré ou d'un degré supérieur; ou
- l'ECG révèle un intervalle QTc \geq 500 ms à un moment ou à un autre.

Réinstauration du traitement après l'arrêt de celui-ci

Si, passé le premier mois, le traitement par GILENYA* est repris après une interruption de plus de 2 semaines, ses effets sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire pourraient se produire de nouveau; il faut donc prendre les mêmes précautions que lors de l'administration initiale (soit surveiller le patient durant au moins 6 heures après l'administration de la première dose). Il est recommandé de faire de même si l'on interrompt la prise du médicament pendant une journée ou plus au cours des 2 premières semaines de traitement, et si le traitement est repris après plus de 7 jours d'interruption au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine.

La présente communication fait suite à une mise à jour d'information de Santé Canada publiée le 2012-02-27 (voir http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2012/2012_28-fra.php). Veuillez consulter la monographie, accessible sur le site Web de Santé Canada, pour connaître toutes les modifications apportées aux renseignements thérapeutiques <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend

de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces produits de santé. Tout cas d'événement cardiovasculaire grave ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant GILENYA* doit être signalé à Novartis ou à Santé Canada.

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9
Téléphone : 1 800 363-8883 (Information médicale)

Pour corriger votre adresse d'envoi ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Novartis Pharma Canada inc.

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

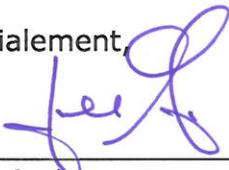
Les formulaires de déclaration, les étiquettes préaffranchies, ainsi que les lignes directrices sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à la section [Déclaration des effets indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>). Le formulaire de déclaration est aussi dans le *Compendium canadien des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Si vous avez des questions ou si vous désirez obtenir des renseignements supplémentaires sur l'utilisation de GILENYA*, veuillez communiquer avec Novartis Pharma Canada inc., Service d'information médicale, au 1-800-363-8883.

Cordialement,



Jean Godin, M.D.

Chef, Affaires scientifiques et vice-président, Affaires cliniques et réglementaires

*GILENYA est une marque déposée.

Références

1. Calcul du nombre d'années-patients provenant de données fournies par IMS Health Canada Inc. – IMS Santé Canada Inc. (IMS)
2. Le nombre de patients provient de données fournies par le programme Go^{MC} de GILENYA*.