

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Kapsel (16 mm) mit leuchtend gelb-opakem Oberteil und weiß-opakem Unterteil; das Oberteil ist mit der Aufschrift „FTY0.5 mg“ in schwarzer Farbe und das Unterteil mit zwei radialen Streifen in gelber Farbe bedruckt.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn und die Überwachung der Therapie ist durch einen Arzt vorzunehmen, der Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose besitzt.

### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Gilenya ist die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg. Gilenya kann entweder zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Gilenya mit Vorsicht angewendet werden, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Die Anwendung von Gilenya bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde in den Zulassungsstudien zur Multiplen Sklerose nicht untersucht. Basierend auf Studien zur klinischen Pharmakologie ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) darf Gilenya nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl bei leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte die Therapie bei diesen Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Diabetiker*

Zur Anwendung von Gilenya bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos von Makulaödemen ist Gilenya bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) und es sollten regelmäßige ophthalmologische Kontrollen auf Makulaödeme durchgeführt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gilenya bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Bestehendes Immundefizienzsyndrom.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).

Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).

Bestehende aktive maligne Erkrankungen.

Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).

Patienten mit Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/transitorisch ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich), oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV Herzinsuffizienz in den vorhergehenden 6 Monaten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine anti-arrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall  $\geq 500$  ms (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Bradyarrhythmie

Der Therapiebeginn mit Gilenya resultiert in einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung, einschließlich einzelner Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks, assoziiert sein (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Nach der ersten Einnahme von Gilenya setzt die Senkung der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht die niedrigsten Werte innerhalb der ersten 6 Stunden. Dieser Effekt nach der Einnahme tritt weiterhin auf in den folgenden Tagen, wenn auch normalerweise in geringerer Ausprägung, und klingt meistens innerhalb der darauffolgenden Wochen ab. Bei kontinuierlicher Einnahme kehrt die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Dennoch kann bei einzelnen Patienten die Herzfrequenz am Ende des ersten Monats nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt sein. Die Überleitungsstörungen waren üblicherweise vorübergehend und asymptomatisch. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.

Falls nach Einnahme von Gilenya Symptome ähnlich denen einer Bradyarrhythmie auftreten sollten, sind gegebenenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten und der Patient sollte bis zum Rückgang der Symptome überwacht werden. Sollte der Patient eine pharmakologische Behandlung während der Überwachungsphase der Erstgabe benötigen, dann sollte die Überwachung über Nacht in einer Klinik erfolgen und die Überwachung wie bei der Erstdosis sollte auch nach der zweiten Dosis von Gilenya wiederholt werden.

Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens 2 weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz <45 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) und bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

Es wurden sehr seltene Fälle von T-Wellen-Inversion bei Patienten berichtet, die mit Fingolimod behandelt wurden. Im Falle einer T-Wellen-Inversion sollte der behandelnde Arzt sicherstellen, dass keine damit in Zusammenhang stehenden Anzeichen oder Symptome einer myokardialen Ischämie vorliegen. Bei Verdacht auf myokardiale Ischämie wird empfohlen, einen Kardiologen zu konsultieren.

Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Gilenya nicht an Patienten mit sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer)) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Gilenya diesen Patienten nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Gilenya wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht. Da der Therapiebeginn mit Gilenya mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden ist, sollte Gilenya nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.

Die Erfahrungen bei der Anwendung von Gilenya sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z. B. Verapamil oder Diltiazem), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z. B. Ivabradin, Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden. Da die Therapieinitiierung mit Gilenya auch mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz assoziiert ist (siehe auch Abschnitt 4.8, Bradyarrhythmie), kann die gleichzeitige Gabe dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns mit Gilenya mit schweren Bradykardien und Herzblockaden assoziiert sein. Aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz sollte die Therapie mit Gilenya nicht bei Patienten initiiert werden, die gleichzeitig mit diesen Wirkstoffen behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt. Wenn die Medikation zur Abnahme der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann, sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung können abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit Beginn der Gilenya-Behandlung bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Gilenya erneut auftreten. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als zwei Wochen nach einem Behandlungsmonat.

Falls die Unterbrechung der Behandlung kürzer ist als oben dargestellt, ist die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

#### QT-Intervall

In einer ausführlichen QT-Intervall-Studie führten Dosierungen von 1,25 bzw. 2,5 mg Fingolimod im Steady State, wenn noch ein negativ-chronotroper Effekt durch Fingolimod vorhanden war, zu einer Verlängerung des QTcI mit einem oberen Grenzwert des 90 %-Konfidenzintervalls  $\leq 13,0$  ms. Es existiert keine Dosis- oder Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen Fingolimod und der QTcI-Verlängerung. In Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie gibt es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von QTcI-Ausreißern, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist nicht bekannt. In Studien zur Multiplen Sklerose trat keine klinisch relevante Verlängerung des QTc-Intervalls auf, allerdings waren Risikopatienten für QT-Verlängerung in die klinischen Studien nicht eingeschlossen.

Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern können, sollten bei Patienten mit relevanten Risikofaktoren, z. B. Hypokaliämie oder angeborene QT-Verlängerung, vermieden werden.

#### Immunsuppressive Wirkung

Fingolimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, die tödlich sein können, und erhöht das Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und anderer Malignitäten, insbesondere der Haut. Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere solche mit Begleiterecheinungen oder bekannten Risikofaktoren wie einer vorhergehenden immunsuppressiven Therapie. Wenn dieses Risiko vermutet wird, sollte die Beendigung der Therapie durch den Arzt im Einzelfall in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Infektionen“ und „Kutane Neoplasien“ und Abschnitt 4.8 „Lymphome“).

#### Infektionen

Ein zentraler pharmakodynamischer Effekt von Gilenya ist die dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl bis auf 20 -30 % vom Ausgangswert. Dies ist auf das reversible Zurückhalten (Sequestrierung) von Lymphozyten im Lymphgewebe zurückzuführen (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Therapiebeginn mit Gilenya sollte ein aktuelles (d. h. nicht älter als 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie erstelltes) großes Blutbild (CBC) vorliegen. Zusätzlich wird empfohlen, Untersuchungen des CBC regelmäßig während der Behandlung, bei Monat 3 und danach mindestens jährlich, und bei Anzeichen einer Infektion durchzuführen. Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl von  $<0,2 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung bis zur Besserung pausiert werden, da in klinischen Studien eine Gesamtlymphozytenzahl von  $<0,2 \times 10^9/l$  zu einer Unterbrechung der Fingolimod-Behandlung führte.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Gilenya verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Therapiebeginn mit Gilenya müssen Patienten auf ihre Immunität gegen Varizellen (Windpocken) überprüft werden. Es wird empfohlen, dass Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestische Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung mit einem Varizellen-Impfstoff vor dem Beginn einer Therapie mit Gilenya einen Antikörper-Test auf Varizella-Zoster-Virus (VZV) durchführen lassen. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Therapie mit Gilenya ein vollständiger Impfdurchlauf mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen (siehe Abschnitt 4.8). Der Behandlungsbeginn mit Gilenya sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

Die Wirkung von Gilenya auf das Immunsystem kann das Risiko von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Bei der Bewertung eines Patienten mit einer vermuteten Infektion, die schwerwiegend sein könnte, sollte die Überweisung an einen in der Behandlung von Infektionen erfahrenen Arzt in Betracht gezogen werden. Patienten, die mit Gilenya behandelt werden, sollten angewiesen werden, ihrem Arzt während der Behandlung Symptome einer Infektion sofort zu melden.

Falls bei einem Patienten eine schwere Infektion auftritt, sollte ein Absetzen von Gilenya in Betracht gezogen werden und vor Wiederaufnahme der Behandlung eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Fälle von Kryptokokkenmeningitis (eine Pilzinfektion), manche mit tödlichem Ausgang, wurden in der Postmarketing-Phase nach etwa 2-3 Jahren Behandlung berichtet, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten, die Symptome und Anzeichen aufweisen, die auf eine Kryptokokkenmeningitis hindeuten (z. B. Kopfschmerzen, die mit psychischen Veränderungen wie Verwirrtheit, Halluzinationen und/oder Veränderungen der Persönlichkeit einhergehen), sollten umgehend diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Wenn eine Kryptokokkenmeningitis diagnostiziert wird, sollte Fingolimod abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Eine multidisziplinäre Konsultation (z. B. mit Spezialisten für Infektionskrankheiten) sollte, bei begründeter Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod, einberufen werden.

Nach Markteinführung wurde unter Fingolimod-Therapie Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine opportunistische Infektion, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und tödlich verlaufen oder zu schweren Behinderungen führen kann. Fälle von PML ohne vorherige Natalizumab-Exposition sind nach etwa 2-3 Jahren Monotherapie aufgetreten, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist. Weitere PML Fälle sind bei Patienten aufgetreten, die mit Natalizumab vorbehandelt wurden, welches einen bekannten Zusammenhang mit PML aufweist. PML kann nur bei einer vorliegenden JCV-Infektion auftreten. Wird ein JCV-Test durchgeführt, sollte berücksichtigt werden, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit der anti-JCV-Antikörper-Tests bei Fingolimod-behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass ein negativer anti-JCV-Antikörper-Test die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht ausschließt. Vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung sollte eine MRT-Aufnahme (in der Regel innerhalb von 3 Monaten vor Behandlungsbeginn) als Referenz vorliegen. Bei Routine-MRT-Untersuchungen (gemäß den nationalen und lokalen Empfehlungen) sollten Ärzte auf Läsionen achten, die auf eine PML hindeuten könnten. Die MRT-Bildgebung sollte als Teil einer engen Überwachung von Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko erwogen werden. Wird eine PML-Infektion vermutet, sollte zu diagnostischen Zwecken sofort eine MRT-Untersuchung durchgeführt und die Behandlung mit Fingolimod ausgesetzt werden, bis eine PML-Infektion ausgeschlossen werden konnte.

Das Auswaschen von Fingolimod kann nach Beendigung der Therapie bis zu zwei Monate dauern und die Überwachung auf Infektionen sollte demzufolge über diesen Zeitraum fortgesetzt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod Anzeichen einer Infektion zu melden.

### Makulaödem

Bei 0,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg behandelten Patienten wurde über Makulaödeme mit oder ohne visuelle Symptome berichtet, die vorwiegend in den ersten 3 bis 4 Behandlungsmonaten auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Aus diesem Grund wird 3 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Beurteilung empfohlen. Falls Patienten im Laufe der Behandlung über Sehstörungen berichteten, sollte eine Funduskopie unter Einbeziehung der Makula durchgeführt werden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko von Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Zur Anwendung von Gilenya bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus liegen keine Untersuchungen vor. Es wird empfohlen, bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus oder anamnestisch bekannter Uveitis vor Behandlungsbeginn eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen und diese im Laufe der Behandlung zu wiederholen.

Die Weiterbehandlung mit Gilenya bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Es wird empfohlen, dass Gilenya nach dem Auftreten eines Makulaödems abgesetzt wird. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Gilenya nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

### Leberfunktion

Erhöhte Leberenzyme, insbesondere Alanin-Aminotransaminase (ALT) aber auch Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Aspartat-Transaminase (AST) wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Gilenya behandelt wurden, berichtet. Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 1,8 % der Fingolimod- und 0,9 % der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache des ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen-Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. Im Rahmen klinischer Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminasen-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Die Serumtransaminasen-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.

Gilenya wurde bei Patienten mit bestehenden schweren Leberschäden (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht und darf daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod ist mit dem Beginn der Behandlung bei Patienten mit aktiver viraler Hepatitis abzuwarten, bis diese abgeklungen ist.

Vor Beginn der Behandlung mit Gilenya sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach überprüft werden. Falls die Werte der Lebertransaminasen das 5-Fache des ULN übersteigen, sollte eine häufigere Überwachung, einschließlich Messungen von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden. Bei wiederholter Bestätigung des Lebertransaminasen-Spiegels über dem 5-Fachen des ULN, sollte die Gilenya-Behandlung unterbrochen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte getestet werden, und Gilenya sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt (z. B. Lebertransaminasen  $>5 \times$  ULN und/oder Serumbilirubin erhöht). Die Wiederaufnahme der Therapie wird davon abhängen, ob eine andere



Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu den Risiken eines erneuten Auftretens von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Gilenya unterliegen, sollte Gilenya bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

#### Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da Fingolimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Gilenya die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen herangezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

#### Auswirkungen auf den Blutdruck

Patienten mit nicht medikamentös eingestellter Hypertonie waren von der Teilnahme an klinischen Studien vor der Zulassung ausgeschlossen. Gilenya ist bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 3 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals ca. 1 Monat nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der zweijährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg und 3,3 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Aus diesem Grund sollte der Blutdruck während der Behandlung mit Gilenya regelmäßig kontrolliert werden.

#### Auswirkungen auf die Atemwege

Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Gilenya auf und blieben im weiteren Verlauf stabil. Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Gilenya nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

Es wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung über seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) bei einer Dosis von 0,5 mg berichtet. (siehe Abschnitt 4.8). Die berichteten Symptome umfassten plötzliches Auftreten von starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, veränderter mentaler Status, Sehstörungen und Anfälle. Die Symptome von PRES sind üblicherweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer zerebralen Hämorrhagie entwickeln. Verzögerung bei Diagnose und Therapie kann zu fortdauernden neurologischen Folgeerscheinungen führen. Bei Verdacht auf PRES sollte Gilenya abgesetzt werden.

#### Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Gilenya bei Patienten zu untersuchen, die von Teriflunomid, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab auf Gilenya umgestellt wurden. Bei der Umstellung von Patienten von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf Gilenya, müssen die Halbwertszeit und Wirkungsweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um einen additiven Immuneffekt zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren. Ein großes Blutbild wird vor der Initiierung mit Gilenya empfohlen, um sicher zu gehen, dass Immuneffekte der vorherigen Therapie (z. B. Zytopenie) abgeklungen sind.

Mit Gilenya kann generell sofort nach Absetzen von Interferon oder Glatirameracetat begonnen werden.

Für Dimethylfumarat sollte die Auswaschphase ausreichend bemessen werden, damit das große Blutbild wiederhergestellt wird, bevor die Behandlung mit Gilenya begonnen wird.

Wegen der langen Halbwertszeit von Natalizumab, dauert die Elimination normalerweise bis zu 2-3 Monate nach Absetzen. Teriflunomid wird ebenfalls langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann die Clearance von Teriflunomid aus dem Plasma einige Monate bis 2 Jahre dauern. Ein Verfahren zur beschleunigten Eliminierung wie es in der Fachinformation von Teriflunomid definiert ist, wird empfohlen oder alternativ sollte die Auswaschphase nicht kürzer als 3,5 Monate sein. Deshalb ist bei der Umstellung von Natalizumab oder Teriflunomid auf Gilenya besondere Vorsicht aufgrund der potenziellen gleichzeitigen Immuneffekte geboten.

Alemtuzumab hat schwere und anhaltende immunsuppressive Effekte. Da die tatsächliche Dauer dieser Effekte unbekannt ist, wird der Beginn einer Behandlung mit Gilenya nach Alemtuzumab nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen dieser Behandlung überwiegt eindeutig die Risiken für den individuellen Patienten.

Eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden sollte nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.

#### Verabreichung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

Die Kombination von Fingolimod mit potenten CYP450-Induktoren sollte mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit echtem Johanniskraut wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kutane Neoplasien

Bei Patienten, die Gilenya einnehmen, wurden Basalzellkarzinome (BCC) und andere kutane Neoplasien berichtet (siehe Abschnitt 4.8), einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom. Eine Überwachung von Hautläsionen muss gewährleistet sein und eine medizinische Beurteilung der Haut wird bei Behandlungsbeginn und danach alle 6 bis 12 Monate empfohlen, unter Berücksichtigung einer klinischen Bewertung. Der Patient sollte an einen Dermatologen überwiesen werden, wenn verdächtige Läsionen entdeckt werden.

Da es ein potentiell Risiko für maligne Hautveränderungen gibt, sollten Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden, vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung gewarnt werden. Diese Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

#### Rückkehr von Krankheitsaktivität (Rebound)

Nach Beendigung von Fingolimod wurde bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung in der Postmarketing-Phase beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden (siehe unten „Beendigung der Behandlung“).

### Beendigung der Behandlung

Wenn entschieden wurde, die Behandlung mit Gilenya zu beenden, ist, basierend auf der Halbwertszeit, ein 6-wöchiges Intervall ohne Behandlung nötig, um Fingolimod aus dem Blutkreislauf zu entfernen (siehe Abschnitt 5.2). Nach Abbruch der Behandlung kehrt die Lymphozytenzahl innerhalb von 1 bis 2 Monaten bei den meisten Patienten wieder in den Normbereich zurück (siehe Abschnitt 5.1), obwohl eine vollständige Wiederherstellung bei manchen Patienten deutlich länger dauern kann. Die Einleitung anderer Arzneimitteltherapien in diesem Zeitraum führt zu einer gleichzeitigen Exposition mit Fingolimod. Die Gabe von Immunsuppressiva kurz nach Absetzen von Gilenya kann einen additiven Effekt auf das Immunsystem haben und Vorsicht ist dementsprechend angebracht.

Auch aufgrund eines möglichen Rebound-Risikos (siehe oben „Rückkehr von Krankheitsaktivität (Rebound)“) ist bei der Beendigung der Fingolimodtherapie Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Gilenya erforderlich ist, sollten Patienten während dieser Zeit auf maßgebliche Anzeichen eines möglichen Rebounds überwacht werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Antineoplastische, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien

Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vorsicht ist auch geboten, wenn Patienten von lang wirksamen Substanzen umgestellt werden, die das Immunsystem beeinflussen, wie z. B. Natalizumab, Teriflunomid oder Mitoxantron (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose war die gleichzeitige Anwendung einer kurzfristigen Kortikosteroidtherapie zur Schubbehandlung nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

### Impfungen

Während und bis zu zwei Monate nach einer Behandlung mit Gilenya kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Bradykardie-induzierende Substanzen

Fingolimod ist in Kombination mit Atenolol und Diltiazem untersucht worden. Wenn Fingolimod in einer Interaktionsstudie an gesunden Probanden zusammen mit Atenolol angewendet wurde, kam es bei Beginn der Fingolimod-Behandlung zu einer zusätzlichen Reduktion der Herzfrequenz um 15 %. Bei der Kombination mit Diltiazem wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Die Behandlung mit Gilenya sollte nicht bei Patienten initiiert werden, die mit Beta-Blockern oder anderen Substanzen, die die Herzfrequenz verringern können, wie Antiarrhythmika der Klassen Ia und III, Kalziumkanal-Blocker (wie z. B. Verapamil oder Diltiazem), Ivabradin, Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin, behandelt werden, aufgrund des potenziell additiven Effekts auf die Herzfrequenz (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt oder um eine geeignete Überwachung während des Therapiebeginns zu gewährleisten. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen, wenn die Medikation zur Verlangsamung der Herzfrequenz nicht abgesetzt werden kann.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen von anderen Wirkstoffen auf Fingolimod

Fingolimod wird vorwiegend durch CYP4F2 metabolisiert. Andere Enzyme wie CYP3A4 tragen möglicherweise ebenfalls zu seiner Metabolisierung bei, insbesondere im Falle einer starken Induktion von CYP3A4. Es ist nicht zu erwarten, dass potente Inhibitoren von Transporterproteinen die Disposition von Fingolimod beeinflussen. Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ketoconazol resultierte in einer 1,7-fachen Erhöhung der Exposition (AUC) von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat durch die Inhibition von CYP4F2. Besondere Vorsicht ist angebracht bei Wirkstoffen, die CYP3A4 hemmen können (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, einige Makrolide wie Clarithromycin oder Telithromycin).

Die gleichzeitige Verabreichung von Carbamazepin 600 mg zweimal täglich bei Steady-State und eine Einzeldosis von Fingolimod 2 mg reduzierte die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten um ca. 40 %. Andere starke CYP3A4 Enzyminduktoren, z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und echtes Johanniskraut, können die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten mindestens in diesem Ausmaß reduzieren. Aufgrund der potenziellen Beeinträchtigung der Wirksamkeit sollte Ihre gleichzeitige Verabreichung mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von echtem Johanniskraut wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Fingolimod auf andere Wirkstoffe

Es ist unwahrscheinlich, dass Fingolimod mit Wirkstoffen interagiert, die hauptsächlich durch die CYP450-Enzyme oder durch Substrate der wichtigsten Transportproteine eliminiert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und Ciclosporin führte zu keiner Veränderung der Ciclosporin- oder Fingolimod-Exposition. Es ist daher nicht zu erwarten, dass Fingolimod die Pharmakokinetik von Arzneimitteln verändert, die CYP3A4-Substrate sind.

Die gleichzeitige Gabe von Fingolimod und oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) hatte keinen Einfluss auf die Exposition der oralen Kontrazeptiva. Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt, eine Beeinflussung der Exposition durch Fingolimod ist jedoch nicht zu erwarten.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Vor Therapiebeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen und es muss über die möglicherweise schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung aufgeklärt werden. Da die Elimination von Fingolimod aus dem Körper nach Beendigung der Behandlung etwa zwei Monate dauert (siehe Abschnitt 4.4), kann ein potenzielles Risiko für ein ungeborenes Kind weiterbestehen. Die Verhütung sollte über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

#### Schwangerschaft

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden und die Anwendung einer aktiven Verhütungsmethode wird empfohlen. Tritt unter der Therapie mit Gilenya eine Schwangerschaft auf, wird ein Absetzen von Gilenya empfohlen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist. Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Fingolimod bei Schwangeren vor.

Die Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang wurde nicht untersucht.

### Stillzeit

Fingolimod wird bei säugenden Muttertieren in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des potenziellen Risikos von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen durch Fingolimod sollten Frauen unter Behandlung mit Gilenya nicht stillen.

### Fertilität

Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Fingolimod mit einem erhöhten Risiko einer reduzierten Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Gilenya hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nach Einleitung der Behandlung mit Gilenya können jedoch bisweilen Schwindel oder Müdigkeit auftreten. Bei Einleitung einer Gilenya-Therapie wird daher empfohlen, die Patienten für einen Zeitraum von 6 Stunden zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4, Bradyarrhythmie).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitspopulation von Gilenya stammt aus zwei Phase-III-placebokontrollierten klinischen Studien und einer Phase-III-aktivkontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Sie umfasst insgesamt 2.431 Patienten unter Behandlung mit Gilenya (0,5 oder 1,25 mg). Die Studie D2301 (FREEDOMS) war eine zweijährige, placebokontrollierte klinische Studie, in der 854 Patienten mit Fingolimod behandelt wurden (Placebo: 418). Studie D2309 (FREEDOMS II) war eine zweijährige, placebokontrollierte klinische Studie, in der 728 Patienten mit Multipler Sklerose mit Fingolimod behandelt wurden (Placebo: 355). In den gepoolten Daten dieser beiden Studien waren die schwerwiegendsten Nebenwirkungen unter Gilenya 0,5 mg Infektionen, Makulaödeme und transientser atrioventrikulärer Block bei Therapiebeginn. Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) unter Gilenya 0,5 mg waren Influenza, Sinusitis, Kopfschmerzen, Diarrhö, Rückenschmerzen, Anstieg der Leberenzyme und Husten. Die häufigste Nebenwirkung, die bei Anwendung von Gilenya 0,5 mg berichtet wurde und zu einem Abbruch der Behandlung führte, war ein Anstieg der ALT (2,2 %). Die Nebenwirkungen in Studie D2302 (TRANSFORMS), einer einjährigen Studie bei 849 mit Fingolimod behandelten Patienten, in der Interferon beta-1a als Vergleichssubstanz verwendet wurde, waren, unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Studiendauer, generell mit placebokontrollierten Studien vergleichbar.

Nebenwirkungen von Gilenya 0,5 mg, die in Studie D2301 (FREEDOMS) und Studie D2309 (FREEDOMS II) auftraten, sind nachstehend angeführt. Die Häufigkeiten wurden entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Sehr häufig:	Influenza Sinusitis
Häufig:	Herpesvirus-Infektionen Bronchitis Tinea versicolor
Gelegentlich:	Pneumonie
Nicht bekannt:	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)** Kryptokokkeninfektionen**

##### **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)**

Häufig:	Basalzellkarzinom
Gelegentlich:	Malignes Melanom****
Selten:	Lymphom*** Platteneithelkarzinom****
Sehr selten:	Kaposi-Sarkom****
Nicht bekannt:	Merkelzellkarzinom***

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Häufig:	Lymphopenie Leukopenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Nicht bekannt:	Periphere Ödeme***

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Nicht bekannt:	Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht und Angioödemen nach Behandlungsbeginn***
----------------	--

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig:	Depressionen
Gelegentlich:	Depressive Verstimmungen

##### **Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel Migräne
Selten:	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)*

##### **Augenerkrankungen**

Häufig:	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Makulaödem

##### **Herzerkrankungen**

Häufig:	Bradykardie Atrioventrikulärer Block
Sehr selten:	T-Wellen-Inversion***

##### **Gefäßerkrankungen**

Häufig:	Hypertonie
---------	------------

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Sehr häufig:	Husten
Häufig:	Dyspnoe

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig:	Diarrhö
Gelegentlich:	Übelkeit***

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Ekzem  
Alopezie  
Pruritus

## **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Sehr häufig: Rückenschmerzen

## **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie

## **Untersuchungen**

Sehr häufig: Erhöhte Leberenzyme (Erhöhte ALT, Gammaglutamyltransferase, Aspartattransaminase)

Häufig: Erhöhte Triglycerid-Spiegel im Blut

Gelegentlich: Abnahme der Neutrophilenzahl

- \* Keine Fälle in den Studien FREEDOMS, FREEDOMS II und TRANSFORMS. Die Häufigkeitskategorie basiert auf einer geschätzten Exposition von etwa 10.000 Patienten gegenüber Gilenya in allen klinischen Studien.
- \*\* PML und Kryptokokkeninfektionen (einschließlich Fälle von Kryptokokkenmeningitis) wurden im Rahmen der Postmarketing-Phase berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- \*\*\* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Spontanberichten und Literatur.
- \*\*\*\* Die Häufigkeitskategorie und die Risikobewertung basieren auf einer geschätzten Exposition von mehr als 24.000 Patienten gegenüber Fingolimod 0,5 mg in allen klinischen Studien.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Infektionen*

In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose war die Gesamtrate von Infektionen (65,1 %) unter der 0,5-mg-Dosierung ähnlich wie unter Placebo. Infektionen der unteren Atemwege, vor allem Bronchitis und zu einem geringeren Ausmaß Herpesinfektionen und Pneumonien, traten jedoch häufiger bei den mit Gilenya behandelten Patienten auf.

Einige Fälle von disseminierten Herpesinfektionen, einschließlich tödlicher Fälle, wurden noch bei einer Dosierung von 0,5 mg berichtet.

Nach der Markteinführung sind Fälle von Infektionen mit opportunistischen Pathogenen, wie virale (z. B. Varizella Zoster Virus [VZV], John Cunningham Virus [JCV], das Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie auslöst, Herpes Simplex Virus [HSV]), mykotische (z. B. Kryptokokken, einschließlich Kryptokokken-Meningitis) oder bakterielle Keime (z. B. atypische Mykobakterien) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4), manche mit tödlichem Ausgang.

### *Makulaödeme*

In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose traten Makulaödeme bei 0,5 % der Patienten auf, die mit der empfohlenen Dosis von 0,5 mg behandelt wurden, und bei 1,1 % der Patienten, die die höhere Dosis von 1,25 mg erhielten. Die meisten Fälle traten in den ersten 3 bis 4 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Einige Patienten zeigten verschwommenes Sehen oder eine Abnahme der Sehschärfe, andere hingegen waren asymptomatisch und wurden bei einer routinemäßigen ophthalmologischen Untersuchung diagnostiziert. Nach Absetzen von Gilenya trat im Allgemeinen eine Besserung oder spontane Rückbildung ein. Das Rezidivrisiko bei erneuter Exposition wurde nicht untersucht.

Die Inzidenz von Makulaödemem ist bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Uveitis in der Anamnese erhöht (17 % mit anamnestisch bekannter Uveitis vs. 0,6 % ohne Uveitis in der Vorgeschichte). Zur Anwendung von Gilenya bei Multiple-Sklerose-Patienten mit Diabetes mellitus, einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für Makulaödeme assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.4), liegen keine Untersuchungen vor. In klinischen Nierentransplantationsstudien, in welchen Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, führte die Behandlung mit Fingolimod 2,5 mg bzw. 5 mg zu einer doppelt so hohen Inzidenz von Makulaödemem.

### *Bradyarrhythmie*

Der Therapiebeginn mit Gilenya führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die maximale Abnahme der Herzfrequenz innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn beobachtet, wobei die mittlere Herzfrequenz unter Gilenya 0,5 mg um 12-13 Schläge pro Minute abnahm. Eine Herzfrequenz unter 40 Schlägen pro Minute wurde bei Patienten unter Gilenya 0,5 mg selten beobachtet. Bei kontinuierlicher Einnahme ging die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Die Bradykardie war in der Regel asymptomatisch; einige Patienten zeigten allerdings leichte bis moderate Symptome, darunter Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit und/oder Palpitationen, die innerhalb der ersten 24 Stunden unter Behandlung wieder abgeklungen waren (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde nach Therapiebeginn bei 4,7 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg, bei 2,8 % der Patienten unter Interferon beta-1a (intramuskulär appliziert) und bei 1,6 % der Patienten unter Placebo ein atrioventrikulärer Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG) festgestellt. Ein atrioventrikulärer Block 2. Grades trat bei weniger als 0,2 % der Patienten auf, die mit Gilenya 0,5 mg behandelt wurden. Nach Markteinführung wurden einzelne Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks während der sechsständigen Überwachung nach der ersten Gabe von Gilenya beobachtet. Die Patienten erholten sich spontan. Die Überleitungsstörungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, waren typischerweise vorübergehend, asymptomatisch und bildeten sich innerhalb von 24 Stunden nach Therapiebeginn wieder zurück. Bei den meisten Patienten war keine medizinische Intervention erforderlich, ein Patient unter Gilenya 0,5 mg erhielt jedoch Isoprenalin gegen einen asymptomatischen atrioventrikulären Block 2. Grades Typ Mobitz I.

Nach Markteinführung traten vereinzelt Ereignisse mit verzögertem Beginn innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis auf, inklusive einer vorübergehenden Asystolie und eines ungeklärten Todesfalls. Bei diesen Fällen ist die Zuordnung eines Kausalzusammenhangs durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln und/oder durch Vorerkrankungen erschwert. Ein Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Gilenya ist nicht erwiesen.

### *Blutdruck*

In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose war Gilenya 0,5 mg mit einer durchschnittlichen Erhöhung des mittleren systolischen Blutdrucks um 3 mmHg und um rund 1 mmHg des diastolischen Blutdrucks assoziiert, die sich ungefähr 1 Monat nach Therapiebeginn manifestierte. Diese Erhöhung blieb über den Verlauf der Behandlung bestehen. Hypertonie wurde bei 6,5 % der Patienten unter Fingolimod 0,5 mg und bei 3,3 % der Patienten unter Placebo berichtet. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Hypertonie innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn und am ersten Behandlungstag berichtet, die eine Behandlung mit Antihypertonika oder einen Abbruch der Therapie mit Gilenya erforderlich machen könnten (siehe auch Abschnitt 4.4, Auswirkungen auf den Blutdruck).

### *Leberfunktion*

Erhöhte Leberenzymwerte wurden bei mit Gilenya behandelten Multiple-Sklerose-Patienten berichtet. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose kam es bei den mit Gilenya 0,5 mg behandelten Patienten bei 8,0 % zu einem asymptomatischen Anstieg der Serumspiegel von ALT auf  $\geq 3x$  ULN (ULN: Obergrenze des Normalwerts) bzw. bei 1,8 % auf  $\geq 5x$  ULN. Nach erneuter Exposition wurde bei einigen Patienten wiederholt eine Erhöhung der Lebertransaminasen-Spiegel beobachtet, was auf einen Zusammenhang mit dem Arzneimittel schließen lässt. Im Rahmen klinischer Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminase-Werten, obwohl die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Etwa 2 Monate nach Absetzen von Gilenya normalisierten sich die ALT-Spiegel wieder. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten (N=10 unter 1,25 mg, N=2 unter 0,5 mg), die einen Anstieg der ALT auf  $\geq 5x$  ULN aufwiesen und bei welchen die Gilenya-Therapie fortgesetzt wurde, normalisierten sich die ALT-Werte innerhalb von ca. 5 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.4, Leberfunktion).



### *Erkrankungen des Nervensystems*

In klinischen Studien traten bei einer Fingolimod-Behandlung mit höheren Dosen (1,25 oder 5,0 mg) seltene Ereignisse von Erkrankungen des Nervensystems auf, die ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle und atypische neurologische Erkrankungen, wie Ereignisse ähnlich einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), umfassen.

### *Gefäßkrankungen*

Bei Patienten, die mit höheren Dosen Fingolimod (1,25 mg) behandelt wurden, traten seltene Fälle von peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf.

### *Respiratorisches System*

Unter Gilenya wurde eine geringfügige, dosisabhängige Reduktion der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) beobachtet, die in Monat 1 begann und danach stabil blieb. Nach 24 Monaten betrug die Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert (ausgedrückt als Prozentsatz des Sollwertes für FEV<sub>1</sub>) 2,7 % unter Fingolimod 0,5 mg und 1,2 % unter Placebo; dieser Unterschied war nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr vorhanden. Die Reduktion der DLCO in Monat 24 betrug 3,3 % unter Fingolimod 0,5 mg und 2,7 % unter Placebo.

### *Lymphome*

Sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung gab es Fälle von Lymphomen verschiedener Typen, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven B-Zell-Lymphoms. Die Inzidenz von Fällen von Lymphomen (B-Zellen und T-Zellen) war in den klinischen Studien höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. Es wurden auch einige Fälle von T-Zell-Lymphomen nach Markteinführung berichtet.

### *Hämophagozytisches Syndrom*

Sehr selten wurden Fälle eines Hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit tödlichem Ausgang bei Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, im Kontext einer Infektion berichtet. HPS ist eine seltene Erkrankung, die im Zusammenhang mit Infektionen, Immunsuppression und einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beschrieben wurde.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Einzeldosen bis zum 80-Fachen der empfohlenen Dosis (0,5 mg) wurden von gesunden Freiwilligen gut vertragen. Bei einer Dosis von 40 mg berichteten 5 von 6 Probanden über leichtes Engegefühl in der Brust bzw. Beschwerden, die klinisch mit einer Reaktivität der kleinen Atemwege konsistent waren.

Fingolimod kann nach Therapiebeginn eine Bradykardie auslösen. Nach der ersten Einnahme von Gilenya setzt die Abnahme der Herzfrequenz innerhalb einer Stunde ein und erreicht innerhalb der ersten 6 Stunden den niedrigsten Wert. Die negativ chronotrope Wirkung von Gilenya besteht über 6 Stunden hinaus an und wird an den darauffolgenden Behandlungstagen zunehmend abgeschwächt (siehe Abschnitt 4.4 für Details). Es gibt Berichte über verzögerte atrioventrikuläre Überleitungen mit vereinzelt Berichten über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Wenn bei Erstgabe von Gilenya eine Überdosierung stattfindet, ist es wichtig, diese Patienten mindestens während der ersten 6 Stunden mit einem kontinuierlichen (Echtzeit-)EKG und stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn außerdem 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz  $<45$  Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG 6 Stunden nach der ersten Gabe neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall  $\geq 500$  ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung bis zur Rückbildung, mindestens über Nacht erforderlich. Wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt, sollte eine verlängerte Überwachung, einschließlich über Nacht, erfolgen.

Weder Dialyse noch Plasmaaustausch führen zu einer Elimination von Fingolimod aus dem Körper.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA27

#### Wirkmechanismus

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptor 1 auf den Nervenzellen im Zentralnervensystem (ZNS) bindet. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eher eine Umverteilung als eine Depletion der Lymphozyten bewirkt. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass durch diese Umverteilung die Infiltration pathogener Lymphozyten, einschließlich pro-inflammatorischer Th17-Zellen, in das ZNS reduziert wird, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären. Tierexperimentelle Studien und *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Fingolimod auch über die Interaktion mit S1P-Rezeptoren einen Einfluss auf Nervenzellen hat.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Innerhalb von 4 bis 6 Stunden nach der ersten Gabe von 0,5 mg Fingolimod sinkt die Lymphozytenzahl auf etwa 75 % des Ausgangswerts im peripheren Blut. Bei andauernder täglicher Dosierung nimmt die Lymphozytenzahl über einen Zeitraum von zwei Wochen kontinuierlich ab und erreicht einen Minimalwert von ungefähr 500 Zellen/Mikroliter bzw. von ca. 30 % des Ausgangswerts. 18 % der Patienten erreichten bei mindestens einer Messung einen Minimalwert von unter 200 Zellen/Mikroliter. Die niedrige Lymphozytenzahl bleibt bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe bestehen. Die Mehrheit der T- und B-Lymphozyten zirkuliert regelmäßig durch Lymphorgane. Hauptsächlich diese Zellen werden durch Fingolimod beeinflusst. Etwa 15 - 20 % der T-Lymphozyten sind Zellen mit Effektor-Memory-Phänotyp, welche für die Immunüberwachung im peripheren Gewebe von Bedeutung sind. Da diese Untergruppe der Lymphozyten normalerweise nicht zu den Lymphorganen wandert, wird sie durch Fingolimod nicht beeinflusst. Innerhalb einiger Tage nach dem Absetzen von Fingolimod ist eine Erhöhung der peripheren Lymphozytenzahl feststellbar; eine Anzahl innerhalb der Normwerte wird typischerweise innerhalb von einem bis zwei Monaten erreicht. Eine Langzeitdosierung von Fingolimod führt zu einem leichten Absinken der Neutrophilenzahl auf etwa 80 % des Ausgangswertes. Monozyten werden durch Fingolimod nicht beeinflusst.

Fingolimod führt bei Therapiebeginn zu einer vorübergehenden Reduktion der Herzfrequenz und Abnahme der atrioventrikulären Überleitung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Die maximale Abnahme der Herzfrequenz erfolgt innerhalb von 6 Stunden nach Verabreichung, wobei 70 % des negativ-chronotropen Effekts am ersten Tag erreicht werden. Bei kontinuierlicher Gabe steigt die Herzfrequenz innerhalb eines Monats wieder auf den Ausgangswert. Die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz ist durch parenterale Verabreichung von Atropin oder Isoprenalin reversibel. Auch für inhaliertes Salmeterol ist eine mäßige positiv-chronotrope Wirkung nachgewiesen. Mit dem Beginn der Fingolimod-Behandlung geht eine Erhöhung der vorzeitigen atrialen Kontraktionen einher, es kommt jedoch nicht zu einem häufigeren Auftreten von Vorhofflimmern/-flattern, ventrikulären Arrhythmien oder Ektopie. Die Gabe von Fingolimod ist nicht

mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens assoziiert. Die autonomen Funktionen des Herzens, z. B. die zirkadiane Rhythmik der Herzfrequenz und das Ansprechen auf Belastung, werden durch eine Fingolimod-Behandlung nicht beeinträchtigt.

Eine Einzel- oder Mehrfachgabe von 0,5 und 1,25 mg Fingolimod über zwei Wochen ist nicht mit einer nachweisbaren Erhöhung des respiratorischen Widerstands, gemessen mittels FEV<sub>1</sub> und FEF<sub>25-75</sub> (FEF: forciertes expiratorischer Fluss), verbunden. Einzelgaben von Fingolimod-Dosen  $\geq 5$  mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Dosis) waren hingegen mit einer dosisabhängigen Erhöhung des respiratorischen Widerstands assoziiert. Mehrfachgaben von Fingolimod in einer Dosierung von 0,5, 1,25 oder 5 mg sind nicht mit einer Beeinträchtigung der Sauerstoffsättigung oder -entsättigung unter Belastung oder einer erhöhten Reaktivität der Atemwege auf Methacholin verbunden. Patienten unter Fingolimod-Behandlung zeigen eine normale bronchodilatatorische Reaktion auf inhalative Beta-Agonisten.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Gilenya wurde in zwei Studien nachgewiesen, welche die einmal tägliche Gabe von Fingolimod in Dosierungen von 0,5 mg und 1,25 mg an Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) untersuchten. In beiden Studien wurden Patienten eingeschlossen, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe oder im letzten Jahr einen oder mehr Schübe erlitten hatten. Der Expanded Disability Status Score (EDSS) lag zwischen 0 und 5,5.

Die Studie D2301 (FREEDOMS) war eine zweijährige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 1.272 Patienten (n = 425 unter 0,5 mg, 429 unter 1,25 mg, 418 unter Placebo). Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 37 Jahre, Dauer der Erkrankung 6,7 Jahre und EDSS-Wert 2,0. Die Ergebnisse der Studie für die Fingolimod - 0,5 mg und die Placebo-Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Zwischen der 0,5- und der 1,25-mg-Dosis wurden bei keinem Endpunkt signifikante Unterschiede festgestellt. Eine dritte Studie mit der gleichen Patientenpopulation als Zielgruppe wurde nach der Zulassung von Gilenya abgeschlossen.

**Tabelle 1: Studie D2301 (FREEDOMS): Wichtigste Ergebnisse**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinische Endpunkte</b>		
Jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)	0,18**	0,40
Prozentsatz schubfreier Patienten nach 24 Monaten	70 %**	46 %
Anteil Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression† Hazard Ratio (95 %-KI)	17 % 0,70 (0,52; 0,96)*	24 %
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 24 Monaten	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediane (mittlere) Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen nach 24 Monaten	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediane (mittlere) prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens über 24 Monaten	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Behinderungsprogression definiert als Zunahme des EDSS um 1 Punkt bestätigt nach 3 Monaten		
** p < 0,001, *p < 0,05 im Vergleich zu Placebo		
Alle Analysen klinischer Endpunkte beziehen sich auf die Intent-to-Treat-Population. Die MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Daten.		

Patienten, die die 24-monatige FREEDOMS-Hauptstudie beendet hatten, konnten in einer Dosis-verblindeten Verlängerungsstudie (D2301E1) eingeschlossen werden und Fingolimod erhalten. Insgesamt wurden 920 Patienten eingeschlossen (n = 331 weiterhin unter 0,5 mg, 289 Patienten weiterhin unter 1,25 mg, 155 Patienten wechselten von Placebo auf 0,5 mg und 145 Patienten wechselten von Placebo auf 1,25 mg). Nach 12 Monaten (Monat 36) waren noch 856 Patienten (93 %) eingeschlossen. Zwischen den Monaten 24 und 36 betrug die jährliche Schubrate (ARR) 0,17 für Patienten unter 0,5 mg Fingolimod in der Hauptstudie, die weiterhin 0,5 mg einnahmen (0,21 in der Hauptstudie). Bei Patienten, die von Placebo auf 0,5 mg Fingolimod wechselten, betrug die ARR 0,22 (0,42 in der Hauptstudie).

Vergleichbare Ergebnisse konnten in einer replizierten zweijährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie unter Fingolimod mit 1.083 Patienten (n = 358 unter 0,5 mg, 370 unter 1,25 mg, 355 unter Placebo) mit RRMS (D2309; FREEDOMS 2) gezeigt werden. Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 41 Jahre, Dauer der Erkrankung 8,9 Jahre und EDSS-Wert 2,5.

**Tabelle 2: Studie D2309 (FREEDOMS 2): Wichtigste Ergebnisse**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinische Endpunkte</b>		
Jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)	0,21**	0,40
Prozentsatz schubfreier Patienten nach 24 Monaten	71,5 %**	52,7 %
Anteil Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression†	25 %	29 %
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,83 (0,61; 1,12)	
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 24 Monate	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediane (mittlere) Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen nach 24 Monaten	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediane (mittlere) prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens über 24 Monate	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Behinderungsprogression definiert als Zunahme des EDSS um 1 Punkt bestätigt nach 3 Monaten		
** p < 0,001 im Vergleich zu Placebo		
Alle Analysen klinischer Endpunkte beziehen sich auf die Intent-to-Treat-Population. Die MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Daten.		

Die Studie D2302 (TRANSFORMS) war eine einjährige, randomisierte, doppelblinde, wirkstoffkontrollierte (Interferon beta-1a) Phase-III-Studie im Double-Dummy-Design an 1.280 Patienten (n = 429 unter 0,5 mg, 420 unter 1,25 mg, 431 unter Interferon beta-1a, 30 µg als intramuskuläre Injektion einmal wöchentlich). Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 36 Jahre, mediane Dauer der Erkrankung 5,9 Jahre und EDSS-Wert 2,0. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 3 aufgelistet. Für keinen Endpunkt gab es signifikante Unterschiede zwischen der 0,5-mg- und der 1,25-mg-Dosierung von Gilenya.

**Tabelle 3: Studie D2302 (TRANSFORMS): Wichtigste Ergebnisse**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta- 1a, 30 µg</b>
<b>Klinische Endpunkte</b>		
Jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)	0,16**	0,33
Prozentsatz schubfreier Patienten nach 12 Monaten	83 %**	71 %
Anteil Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression† Hazard Ratio (95 %-KI)	6 % 0,71 (0,42; 1,21)	8 %
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 12 Monaten	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediane (mittlere) Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen nach 12 Monaten	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediane (mittlere) prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens über 12 Monaten	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Behinderungsprogression definiert als Zunahme des EDSS um 1 Punkt bestätigt nach 3 Monaten * p < 0,01, ** p < 0,001 im Vergleich zu Interferon beta-1a Alle Analysen klinischer Endpunkte beziehen sich auf die Intent-to-treat-Population. Die MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Daten.		

Patienten, die die 12-monatige TRANSFORMS-Hauptstudie beendet hatten, konnten in einer Dosis-verblindeten Verlängerungsstudie (D2302E1) eingeschlossen werden und Fingolimod erhalten. Insgesamt wurden 1.030 Patienten eingeschlossen, von diesen Patienten erhielten jedoch 3 Patienten keine Behandlung (n = 356 weiterhin unter 0,5 mg, 330 Patienten weiterhin unter 1,25 mg, 167 Patienten wechselten von Interferon beta-1a auf 0,5 mg und 174 Patienten wechselten von Interferon beta-1a auf 1,25 mg). Nach 12 Monaten (Monat 24) waren noch 882 Patienten (86 %) eingeschlossen. Zwischen den Monaten 12 und 24 betrug die ARR für Patienten unter 0,5 mg Fingolimod in der Hauptstudie, die weiterhin 0,5 mg einnahmen 0,20 (0,19 in der Hauptstudie). Bei Patienten, die von Interferon beta-1a auf 0,5 mg Fingolimod wechselten, betrug die ARR 0,33 (0,48 in der Hauptstudie).

Die zusammengefassten Ergebnisse der Studien D2301 und D2302 zeigten eine konsistente und statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber der Vergleichssubstanz in Subgruppen, die durch Geschlecht, Alter, vorherige MS-Therapie, Krankheitsaktivität oder Behinderungsgrad zu Therapiebeginn definiert waren.

Weitere Auswertungen der Daten aus den klinischen Studien zeigen konsistente Behandlungseffekte bei hochaktiven Subgruppen der schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Gilenya eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Daten liegen für gesunde Probanden, Nierentransplantationspatienten und Multiple-Sklerose-Patienten vor.

Der pharmakologisch aktive Metabolit Fingolimod-Phosphat ist für die Wirksamkeit verantwortlich.

### Resorption

Fingolimod wird langsam ( $t_{\max}$ : 12-16 Stunden) und umfassend ( $\geq 85\%$ ) resorbiert. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 93 % (95 %-Konfidenzintervall: 79 - 111 %).

Steady-State-Blutkonzentrationen werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von ein bis zwei Monaten erreicht und sind etwa 10-mal so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Die  $C_{\max}$  bzw. Exposition (AUC) von Fingolimod wurde durch Nahrungsaufnahme nicht verändert. Die  $C_{\max}$  von Fingolimod-Phosphat war mit 34 % leicht erniedrigt, während die AUC unverändert war. Gilenya kann daher unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

Fingolimod reichert sich mit einem Anteil von 86 % in den Erythrozyten an. Fingolimod-Phosphat wird in geringerem Maße (<17 %) von den Blutzellen aufgenommen. Fingolimod und Fingolimod-Phosphat liegen in hohem Maß proteingebunden (>99 %) vor.

Fingolimod verteilt sich extensiv im Körpergewebe, wobei das Distributionsvolumen ca.  $1.200 \pm 260$  Liter beträgt. Eine Studie an vier gesunden Probanden, die eine einzelne intravenöse Dosis eines Radiojod-markierten Analogons von Fingolimod erhielten, zeigte, dass Fingolimod in das Gehirn übertritt. In einer Studie an 13 männlichen Multiple-Sklerose-Patienten, die 0,5 mg Gilenya pro Tag erhielten, war die durchschnittliche Menge an Fingolimod (und Fingolimod-Phosphat) im Ejakulat unter Steady-State-Bedingungen ungefähr 10.000 - mal niedriger als die oral verabreichte Dosis (0,5 mg).

### Biotransformation

Fingolimod wird beim Menschen durch reversible, stereoselektive Phosphorylierung in das pharmakologisch aktive (S)-Enantiomer Fingolimod-Phosphat transformiert. Fingolimod wird durch oxidative Biotransformation katalysiert, vorwiegend über CYP4F2 und möglicherweise über andere Isoenzyme, und anschließenden fettsäureähnlichen Abbau zu inaktiven Metaboliten. Die Bildung von pharmakologisch inaktiven nicht-polaren Ceramidanaloga von Fingolimod konnte ebenfalls beobachtet werden. Das Hauptenzym, welches an der Metabolisierung von Fingolimod beteiligt ist, ist teilweise identifiziert, es handelt sich entweder um CYP4F2 oder CYP3A4.

Nach oraler Einzelgabe von [ $^{14}\text{C}$ ]-Fingolimod waren die wichtigsten Fingolimod-Komponenten im Blut (eingestuft anhand ihres Anteils an der AUC aller radioaktiv markierten Komponenten bis zu 34 Tage nach Verabreichung) Fingolimod selbst (23 %), Fingolimod-Phosphat (10 %) sowie inaktive Metaboliten (M3 Carboxylsäuremetabolit (8 %), M29 Ceramidmetabolit (9 %) und M30 Ceramidmetabolit (7 %)).

### Elimination

Die Fingolimod-Clearance aus dem Blut beträgt  $6,3 \pm 2,3$  l/h, die durchschnittliche scheinbare terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) liegt bei 6-9 Tagen. Die Blutspiegel von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat sinken in der terminalen Phase parallel ab, wodurch sich für beide eine ähnliche Halbwertszeit ergibt.

Nach oraler Gabe werden ungefähr 81 % der verabreichten Dosis als inaktive Metaboliten langsam in den Urin ausgeschieden. Fingolimod und Fingolimod-Phosphat werden nicht unverändert in den Urin ausgeschieden, sind jedoch die Hauptkomponenten in Fäzes, mit einem Anteil von jeweils weniger als 2,5 % der Dosis. Nach 34 Tagen werden 89 % der verabreichten Dosis wiedergefunden.

### Linearität

Nach mehrfacher einmal täglicher Verabreichung von 0,5 mg oder 1,25 mg steigen die Konzentrationen von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat dosisproportional an.

### Charakteristika spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat zeigt keine Unterschiede bei Männern und Frauen, Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit oder Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen.

Bei Patienten mit gering-, mittel- oder hochgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B oder C) war keine Veränderung der  $C_{\max}$  von Fingolimod zu beobachten, jedoch war die AUC von Fingolimod jeweils um 12 %, 44 % bzw. 103 % erhöht. Bei Patienten mit hochgradiger Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) war die  $C_{\max}$  von Fingolimod-Phosphat um 22 % verringert und die AUC nicht wesentlich verändert. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Fingolimod-Phosphat nicht untersucht. Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod ist bei Patienten mit geringgradiger Einschränkung der Leberfunktion unverändert, bei Patienten mit mittel- oder hochgradiger Leberfunktionsstörung jedoch um etwa 50 % verlängert.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) darf Fingolimod daher nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist bei Behandlungsbeginn mit Fingolimod besondere Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.2).

Die klinischen Erfahrungen und pharmakokinetischen Daten bei Patienten über 65 Jahren sind begrenzt. Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Gilenya mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

Es sind limitierte Daten aus einer Nierentransplantationsstudie mit 7 Kindern über 11 Jahren (Studie FTY720A0115) verfügbar. Der Vergleich dieser Daten mit den Ergebnissen von erwachsenen, gesunden Probanden ist nur begrenzt relevant und lässt keine gültigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Fingolimod bei Kindern zu.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Fingolimod wurde bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen untersucht. Die Hauptzielorgane waren bei mehreren Spezies das Lymphsystem (Lymphopenie und lymphoide Atrophie), die Lunge (Gewichtszunahme, Hypertrophie der glatten Muskulatur an der bronchoalveolären Verbindung) und das Herz (negativ-chronotroper Effekt, Blutdruckanstieg, perivaskuläre Veränderungen und Myokarddegeneration); sowie nur bei Ratten, die Blutgefäße (Vaskulopathie), bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg oder höher in einer zweijährigen Studie; dies entspricht etwa einer vierfachen Spanne im Vergleich zur humantherapeutischen systemischen Exposition (AUC) bei einer täglichen Dosis von 0,5 mg.

In einem zweijährigen Bioassay an Ratten, die mit oralen Dosen von Fingolimod bis zur maximal tolerierten Dosis von 2,5 mg/kg behandelt wurden, was in etwa dem 50-fachen Wert bezogen auf die humane systemische Exposition (AUC) bei einer Dosis von 0,5 mg entspricht, wurden keine Anzeichen für ein kanzerogenes Potenzial beobachtet. In einer zweijährigen Studie an Mäusen zeigte sich jedoch eine erhöhte Inzidenz von malignen Lymphomen bei Dosen ab 0,25 mg/kg, was in etwa dem 6-fachen Wert bezogen auf die humane systemische Exposition (AUC) bei einer Tagesdosis von 0,5 mg entspricht.

In tierexperimentellen Studien zeigte Fingolimod weder mutagene noch klastogene Wirkungen.

Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Fingolimod bis zur höchsten getesteten Dosis (10 mg/kg), die in etwa dem 150-fachen Wert bezogen auf die humane systemische Exposition (AUC) bei einer Tagesdosis von 0,5 mg entspricht, keine Auswirkungen auf Anzahl und Beweglichkeit der Spermien bzw. auf die Fertilität.

Fingolimod hatte bei Ratten in einer Dosierung von 0,1 mg/kg oder höher teratogene Effekte. Bei dieser Dosis war die Arzneimittelexposition bei Ratten ähnlich der von Patienten in der therapeutischen Dosierung (0,5 mg). Die häufigsten viszeralen Missbildungen beim Fetus waren ein persistierender Truncus arteriosus und ein Ventrikelseptumdefekt. Das teratogene Potenzial bei Kaninchen konnte nicht vollständig geprüft werden, jedoch war bei Dosen ab 1,5 mg/kg eine Zunahme der embryofetalen Mortalität zu beobachten und bei 5 mg/kg eine Verringerung der lebensfähigen Feten sowie fetale Wachstumsverzögerungen. Bei Kaninchen war die Arzneimittelexposition bei diesen Dosen ähnlich der von Patienten.

Bei Ratten war das Überleben der F1-Generation in der frühen postpartalen Phase unter Dosierungen, die keine maternale Toxizität hervorriefen, reduziert. Körpergewicht, Entwicklung, Verhalten und Fertilität der F1-Generation waren hingegen durch die Behandlung mit Fingolimod nicht beeinträchtigt.

Fingolimod wurde bei säugenden Muttertieren in die Muttermilch ausgeschieden. Die Konzentrationen sind 2-fach bis 3-fach höher als die im mütterlichen Plasma nachgewiesenen. Bei trächtigen Kaninchen passierten Fingolimod und seine Metaboliten die Plazentaschranke.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Es ist kein Risiko für die Umwelt aufgrund der Anwendung von Gilenya durch Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose zu erwarten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt:

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Mannitol (Ph.Eur.)

#### Kapselhülle:

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatine

#### Drucktinte:

Schellack (E904)

Ethanol

2-Propanol (Ph.Eur.)

Butan-1-ol

Propylenglycol

Gereinigtes Wasser

Konzentrierte Ammoniak-Lösung

Kaliumhydroxid

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Titandioxid (E171)

Dimeticon



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7, 28 oder 98 Hartkapseln oder Bündelpackungen zu 84 (3 Packungen zu 28) Hartkapseln.

Perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7x1 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/001-006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 17 März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23 November 2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über das Informationsmaterial einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass, nach Gesprächen und einer Einigung mit der zuständigen nationalen Behörde jedes Mitgliedsstaates, in dem GILENYA vermarktet wird, zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens und danach allen Ärzten, die planen GILENYA zu verordnen, ein aktualisiertes Informationspaket mit den folgenden Komponenten zu Verfügung gestellt wird:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Checkliste für Ärzte vor der Verordnung von Gilenya einschließlich der Informationen über das Fingolimod-Intensive-Monitoring-Programm zum Ausgang von Schwangerschaften unter Fingolimod-Therapie sowie das Fingolimod-Schwangerschaftsregister
- Merkblatt für Patienten

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Die Notwendigkeit der Überwachung bei Therapiebeginn
  - Vor der ersten Dosis
    - Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von GILENYA.
    - Durchführung einer Blutdruckmessung vor der Erstgabe von GILENYA.
    - Durchführung eines Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn.
    - Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis vor der Behandlung mit GILENYA.
  - Bis 6 Stunden nach der Erstgabe
    - Überwachung des Patienten für 6 Stunden nach Erstgabe von GILENYA auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie, einschließlich der stündlichen Messung von Blutdruck und Herzfrequenz. Eine kontinuierliche (Echtzeit) EKG-Überwachung wird empfohlen.
    - Durchführung eines EKG nach der sechsstündigen Überwachung.
  - >6 bis 8 Stunden nach der Erstgabe von GILENYA
    - Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach Erstgabe den niedrigsten Wert erreicht, ist die Überwachung der Herzfrequenz bis die Herzfrequenz wieder ansteigt, jedoch für mindestens 2 Stunden, fortzuführen.
- Empfehlung für die Reinitiierung der GILENYA-Therapie nach Behandlungsunterbrechung.

Dieselbe Überwachung wie bei Erstgabe wird empfohlen, wenn:

  - die Behandlung einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen unterbrochen wird.
  - die Behandlung mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche unterbrochen wird.
  - die Behandlung mehr als zwei Wochen nach mindestens einem Behandlungsmonat unterbrochen wird.

- Empfehlung für die Überwachung über Nacht nach Erstgabe (oder bei Überwachung der Erstgabe während der Reinitiierung der Behandlung).

Verlängerte Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung bei Patienten mit der Notwendigkeit einer pharmakologischen Intervention während der Überwachung bei Therapiebeginn/Reinitiierung. Wiederholung der Überwachung bei der zweiten Dosis von GILENYA wie bei Erstgabe.

Verlängerte Überwachung der Herzfrequenz mindestens über Nacht in einer Klinik und bis zur Rückbildung bei Patienten:

- mit AV-Block 3. Grades, zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachung.
- die zum Zeitpunkt nach 6 Stunden eines der folgenden Kriterien zeigen:
  - Herzfrequenz <45 Schläge pro Minute.
  - Neu aufgetretener AV-Block 2. Grades oder höhergradiger AV-Block.
  - QTc-Intervall  $\geq 500$  ms.
- GILENYA wird nicht empfohlen bei Patienten mit:
  - AV-Block 2. Grades, Typ Mobitz 2 oder höhergradige AV-Blockierungen
  - Sick-Sinus-Syndrom
  - Sinuatrialem Block
  - QTc-Verlängerung >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer)
  - ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina Pectoris)
  - zerebrovaskulärer Erkrankung
  - anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt
  - kongestiver Herzinsuffizienz
  - anamnestisch bekanntem Herzstillstand
  - schwere Schlafapnoe
  - anamnestisch bekannte symptomatische Bradykardie
  - anamnestisch bekannten rezidivierenden Synkopen
  - unkontrollierter Hypertonie

Wenn die Behandlung mit GILENYA bei diesen Patienten in Betracht gezogen wird, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um die geeignete Überwachung zu gewährleisten. Hierbei wird die verlängerte Überwachung mindestens über Nacht empfohlen.

- GILENYA sollte bei Patienten, die gleichzeitig Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III einnehmen, nicht angewendet werden.
- GILENYA sollte bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen, nicht angewendet werden. Wenn die Behandlung mit GILENYA bei diesen Patienten in Betracht gezogen wird, muss der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegen und ein Kardiologe muss konsultiert werden, um auf ein Arzneimittel zu wechseln, das keine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführt oder wenn nicht möglich, eine geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird mindestens die Überwachung über Nacht empfohlen.
- GILENYA reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung ist es notwendig, die peripheren Lymphozytenzahlen mittels eines großen Blutbildes (CBC) zu überwachen.

- GILENYA kann das Risiko für Infektionen erhöhen. Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerer Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht. Aus dem gleichen Grund sollte eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden nach sorgfältiger Abwägung erfolgen.
- Die Notwendigkeit, Patienten anzuweisen, ihrem Arzt unverzüglich alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach Therapie mit GILENYA zu melden.
- Die Überwachung hinsichtlich Basalzellkarzinome wird empfohlen, mit einer Hautuntersuchung vor Behandlungsbeginn und danach mindestens jährlich. Die Patienten sollten zum Dermatologen überwiesen werden, wenn verdächtige Läsionen als potenziell indikativ für ein Basalzellkarzinom erkannt werden.
- Spezifische Empfehlungen bezüglich der Impfung von Patienten, die mit der Behandlung mit GILENYA beginnen oder bereits behandelt werden.
- Die Notwendigkeit einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung 3-4 Monate nach Behandlungsbeginn mit GILENYA, um frühzeitig Verschlechterungen der Sehkraft aufgrund eines arzneimittelinduzierten Makulaödems festzustellen.
- Die Notwendigkeit einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis während der Behandlung mit GILENYA.
- Das teratogene Risiko durch GILENYA: Die Wichtigkeit, eine Schwangerschaft unter GILENYA-Behandlung zu vermeiden und die Notwendigkeit eines negativen Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn. Dies sollte in geeigneten Intervallen wiederholt werden.
- Die Notwendigkeit, Frauen im gebärfähigen Alter auf das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind sowie auf eine effektive Kontrazeption während und bis zu zwei Monate nach der GILENYA-Behandlung hinzuweisen.
- Die Notwendigkeit der Überprüfungen der Leberfunktion in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 während der GILENYA Therapie und regelmäßig danach.
- Die Notwendigkeit, den Patienten ein Merkblatt zur Verfügung zu stellen.

Das Merkblatt für Patienten soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Durchführung eines Baseline-EKG und Blutdruckmessungen vor der Erstgabe von GILENYA.
- Die Notwendigkeit, die Herzfrequenz für 6 Stunden oder länger zu überwachen, einschließlich stündlicher Messungen von Herzfrequenz und Blutdruck nach der Erstgabe von GILENYA. Patienten können während der ersten 6 Stunden mit einem kontinuierlichen EKG überwacht werden. Die Notwendigkeit, eines EKGs nach 6 Stunden und unter Umständen eine weitere Überwachung über Nacht.

- Notwendigkeit, im Fall einer Behandlungsunterbrechung einen Arzt zu benachrichtigen, da die Überwachung wie bei Erstgabe zu wiederholen sein kann, abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit dem Beginn der Behandlung mit GILENYA.
  - Die Notwendigkeit, Symptome einer niedrigen Herzfrequenz (Schwindel, Schwindelanfall, Übelkeit oder Palpitationen) nach Erstgabe von GILENYA unverzüglich zu melden.
  - GILENYA sollte bei Patienten mit Herzerkrankungen oder bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen, nicht angewendet werden. Diese Patienten sollten allen ihren behandelnden Ärzten mitteilen, dass sie mit GILENYA behandelt werden.
  - Die Notwendigkeit, Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach der GILENYA-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
  - Die Notwendigkeit, eine Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu zwei Monate nach der GILENYA-Behandlung unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden.
  - GILENYA ist teratogen, daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter:
    - einen negativen Schwangerschaftstests vorweisen.
    - während und mindestens bis zu zwei Monate nach der GILENYA-Behandlung eine effektive Kontrazeption sicherstellen.
    - jede (gewollte oder ungewollte) Schwangerschaft, die während und bis zu zwei Monate nach Therapieende mit GILENYA auftritt, dem verordnenden Arzt unmittelbar mitteilen.
  - Die Notwendigkeit eines Leberfunktionstests vor Behandlungsbeginn sowie Überprüfungen der Leberfunktion in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der GILENYA-Therapie und regelmäßig danach.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Durchführung einer prospektiven Kohorten-Studie zur Bewertung der Inzidenz kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Patienten mit schubförmig-remittierend verlaufender Multiplen Sklerose, die eine Behandlung mit GILENYA beginnen basierend auf einem durch den CHMP genehmigtem Protokoll.	Finale Studienreport am 15. Dezember 2020

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
98 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/005            28 Kapseln  
EU/1/11/677/006            98 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG – WALLET-PACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Hartkapseln  
28 Hartkapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

Zum Öffnen: Kräftig auf Lasche 1 drücken und gleichzeitig an Lasche 2 ziehen.

Woche  
Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU//111/677/002            7 Kapseln  
EU/1/11/677/003           28 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE BÜNDELPACKUNG MIT WALLETS (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung mit 84 (3 Packungen zu 28) Hartkapseln.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/004                      84 Kapseln (3 Packungen zu je 28)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,5 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL DER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG - WALLET (OHNE BLUE BOX)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln  
Teil einer Bündelpackung mit 3 Packungen mit je 28 Hartkapseln.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

Zum Öffnen: Fest auf Lasche 1 drücken und gleichzeitig an Lasche 2 ziehen.

Woche  
Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/004                      84 Kapseln (3 Packungen zu je 28)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,5 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHEL FÜR EINZELPACKUNG MIT EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 x 1 Hartkapsel

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/001      7 x 1 Hartkapsel

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,5 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER FÜR EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag  
Samstag  
Sonntag

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**  
**BLISTERPACKUNGEN FÜR DIE WALLET-PACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**3. VERFALLDATUM**

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**  
**EINZELDOSIS-BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### GILENYA 0,5 mg Hartkapseln Fingolimod

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Gilenya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Gilenya beachten?
3. Wie ist Gilenya einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gilenya aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Gilenya und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Gilenya?

Der in Gilenya enthaltene Wirkstoff ist Fingolimod.

##### Wofür wird Gilenya angewendet?

Gilenya wird zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen angewendet, und zwar bei:

Patienten, die auf andere MS-Behandlungen nicht ansprechen  
oder

Patienten, die an einer schnell fortschreitenden schweren Form der MS leiden.

Gilenya kann MS nicht heilen, es hilft jedoch, die Anzahl der Schübe zu verringern und die Verschlechterung der durch MS hervorgerufenen körperlichen Behinderung zu verzögern.

##### Was ist Multiple Sklerose?

MS ist eine chronische Erkrankung, die das Zentralnervensystem (ZNS), bestehend aus dem Gehirn und dem Rückenmark, beeinträchtigt. Bei MS zerstört eine Entzündung die schützende Hülle (das sogenannte Myelin) der Nervenfasern im ZNS, wodurch die Nerven nicht mehr richtig funktionieren. Dieser Vorgang wird als Demyelinisierung bezeichnet.

Die schubförmig-remittierend verlaufende MS ist durch wiederholt auftretende Schübe von neurologischen Symptomen gekennzeichnet, die Anzeichen einer Entzündung innerhalb des ZNS sind. Die Symptome sind von Patient zu Patient verschieden, typisch sind jedoch Probleme beim Gehen, Taubheitsgefühl, Seh- oder Gleichgewichtsstörungen. Die bei einem Schub auftretenden Beschwerden können vollständig verschwinden, sobald der Schub vorüber ist, einige Beschwerden können jedoch bestehen bleiben.



## Wie wirkt Gilenya?

Gilenya hilft, das ZNS gegen Angriffe des Immunsystems zu schützen, indem es bestimmte weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) daran hindert, sich frei im Körper zu bewegen, und diese vom Gehirn und vom Rückenmark fernhält. Auf diese Weise wird die durch MS verursachte Nervenschädigung begrenzt. Gilenya reduziert auch einige der Immunreaktionen im Körper.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Gilenya beachten?

### Gilenya darf nicht eingenommen werden,

- wenn Ihre **Immunabwehr geschwächt** ist (durch ein Immunschwächesyndrom, eine Erkrankung oder durch Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken).
- wenn Sie eine **schwere aktive Infektion oder aktive chronische Infektion** wie Hepatitis oder Tuberkulose haben.
- wenn Sie eine **aktive Krebserkrankung** haben.
- wenn Sie **schwerwiegende Leberprobleme** haben.
- wenn Sie **in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt, Engegefühl in der Brust, Schlaganfall oder Warnung vor einem Schlaganfall oder bestimmte Arten von Herzinsuffizienz gehabt haben.**
- wenn Sie bestimmte Arten von **unregelmäßigem oder anormalem Herzrhythmus** (Arrhythmie) haben, einschließlich Patienten, bei denen für Beginn mit Gilenya das Elektrokardiogramm (EKG) ein verlängertes QT-Intervall zeigt.
- wenn Sie **an Symptomen eines verlangsamten Herzschlages leiden (wie z. B. Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen).**
- wenn Sie **Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen einnehmen oder kürzlich eingenommen haben**, z. B. Chinidin, Disopyramid, Amiodaron oder Sotalol.
- wenn Sie **allergisch** gegen Fingolimod oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **nehmen Sie Gilenya nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Gilenya einnehmen:

- wenn Sie **blockierte Herz-Blutgefäße haben.**
- wenn Sie **schwere Atemprobleme während des Schlafes haben (schwere Schlafapnoe).**
- wenn Ihnen **gesagt wurde, dass Sie ein auffälliges EKG (Elektrokardiogramm) haben.**
- wenn Sie **Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, die Ihre Herzfrequenz verlangsamen (Beta-Blocker, Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin, Digoxin, Cholinesterasehemmer oder Pilocarpin).**
- wenn Sie **an plötzlicher Bewusstlosigkeit oder Ohnmachtsanfällen (Synkopen) leiden oder gelitten haben.**
- wenn Sie **sich impfen lassen wollen.**
- wenn Sie **noch nicht an Windpocken erkrankt waren.**
- wenn Sie **an Sehstörungen** oder anderen Anzeichen einer Schwellung im zentralen Sehbereich (Makula) am Augenhintergrund (eine als Makulaödem bezeichnete Erkrankung, siehe unten), an Augenentzündungen oder -infektionen (Uveitis) **leiden oder gelitten haben oder wenn Sie Diabetes** (was Probleme mit den Augen verursachen kann) **haben.**
- wenn Sie **Leberprobleme haben.**
- wenn Sie **hohen Blutdruck haben, der nicht mit Medikamenten kontrolliert werden kann.**
- wenn Sie **schwerwiegende Lungenprobleme** oder Raucherhusten haben.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, **teilen Sie dies Ihrem Arzt mit, bevor Sie Gilenya einnehmen.**

**Niedrige Herzfrequenz (Bradykardie) und unregelmäßiger Herzschlag:** Zu Behandlungsbeginn verlangsamt Gilenya die Herzfrequenz. Als Folge können Sie sich schwindlig oder müde fühlen oder Ihren Herzschlag bewusster wahrnehmen. Auch Ihr Blutdruck kann absinken. **Wenn diese Effekte ausgeprägt sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, weil möglicherweise eine sofortige Behandlung erforderlich ist.** Gilenya kann auch einen unregelmäßigen Herzschlag verursachen, insbesondere nach Einnahme der ersten Dosis. Ein unregelmäßiger Herzschlag normalisiert sich für gewöhnlich innerhalb eines Tages. Eine niedrige Herzfrequenz normalisiert sich in der Regel innerhalb eines Monats.

Ihr Arzt wird Sie darum bitten, nach der ersten Einnahme von Gilenya für mindestens 6 Stunden in der Praxis oder Klinik zu bleiben, damit stündlich Puls und Blutdruck gemessen werden, um im Falle einer Nebenwirkung, die zu Beginn der Behandlung auftreten kann, erforderliche Maßnahmen einleiten zu können. Es sollte ein EKG vor der Erstgabe von Gilenya und nach der sechsstündigen Überwachung durchgeführt werden. Es kann sein, dass Ihr Arzt während der 6 Stunden Ihr Herz mittels EKG kontinuierlich überwacht. Wenn Sie nach der sechsstündigen Überwachung eine sehr langsame oder verringerte Herzfrequenz haben, oder wenn Ihr EKG Auffälligkeiten zeigt, kann es sein, dass Sie für einen längeren Zeitraum überwacht werden müssen (mindestens für 2 weitere Stunden und möglicherweise über Nacht), bis sich diese zurückgebildet haben. Das Gleiche kann gelten, wenn Sie die Behandlung mit Gilenya nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, in Abhängigkeit von der Dauer der Unterbrechung und der Dauer der vorhergehenden Gilenya-Einnahme.

Wenn Sie einen unregelmäßigen oder anormalen Herzschlag oder ein Risiko dafür haben, wenn Ihr EKG Auffälligkeiten zeigt, oder wenn Sie Herzerkrankungen oder Herzversagen haben, könnte Gilenya für Sie nicht geeignet sein.

Wenn Sie in der Vergangenheit an plötzlichen Ohnmachtsanfällen oder verringerter Herzfrequenz gelitten haben, könnte Gilenya für Sie nicht geeignet sein. Ein Kardiologe (Herzspezialist) wird Sie untersuchen und festlegen, wie Sie die Behandlung mit Gilenya beginnen sollen, einschließlich einer Überwachung über Nacht.

Wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen können, dann könnte Gilenya nicht geeignet für Sie sein. Ein Kardiologe (Herzspezialist) wird Sie untersuchen und überprüfen, ob Sie stattdessen andere Arzneimittel einnehmen können, die Ihre Herzfrequenz nicht verlangsamen, um eine Behandlung mit Gilenya zu ermöglichen. Wenn ein Wechsel auf ein anderes Medikament nicht möglich ist, wird der Kardiologe Ihnen empfehlen, wie Sie die Behandlung mit Gilenya beginnen sollen, einschließlich einer Überwachung über Nacht.

**Wenn Sie noch nicht an Windpocken erkrankt waren:** Wenn Sie noch nicht an Windpocken erkrankt waren, wird Ihr Arzt Ihren Immunstatus gegen das verursachende Virus (Varicella-Zoster-Virus) prüfen. Wenn Sie nicht gegen das Virus geschützt sind, müssen Sie unter Umständen eine Impfung erhalten, bevor Sie mit der Gilenya-Therapie beginnen. In diesem Fall wird Ihr Arzt den Beginn der Behandlung mit Gilenya bis einen Monat nach Abschluss des vollständigen Impfzyklus verschieben.

**Infektionen:** Gilenya senkt die Anzahl der weißen Blutkörperchen (insbesondere die Lymphozytenzahl). Weiße Blutkörperchen bekämpfen Infektionen. Während Sie Gilenya einnehmen (und bis zu 2 Monate nach Beendigung der Einnahme), können Sie anfälliger für Infektionen sein. Eine bereits bestehende Infektion kann sich verschlechtern. Infektionen könnten schwer und lebensbedrohend verlaufen. Wenn Sie glauben, an einer Infektion zu leiden, Fieber haben, sich fühlen, als ob Sie Grippe hätten oder Kopfschmerzen haben, die mit einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und/oder Verwirrtheit einhergehen (dies könnte durch eine Pilzinfektion verursacht sein und können Symptome einer Meningitis sein), benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, weil es schwerwiegend und lebensbedrohlich sein könnte. Wenn Sie vermuten, dass sich Ihre MS-Erkrankung verschlechtert (z. B. Schwäche oder visuelle Veränderungen), oder wenn Sie irgendwelche neuen Symptome bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, da dies Symptome einer seltenen Erkrankung des Gehirns sein können, die durch eine Infektion verursacht wird und Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) genannt wird. PML ist ein ernstzunehmender Zustand, der zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen kann.

**Makulaödem:** Wenn Sie an Sehstörungen oder anderen Anzeichen einer Schwellung im zentralen Sehbereich (Makula) am Augenhintergrund, an Augenentzündungen oder -infektionen (Uveitis) leiden oder gelitten haben oder wenn Sie Diabetes haben, bittet Ihr Arzt Sie vielleicht, vor dem Beginn der Behandlung mit Gilenya eine Augenuntersuchung vornehmen zu lassen.

Möglicherweise wird Sie Ihr Arzt drei bis vier Monate nach Beginn der Gilenya-Therapie bitten, eine Augenuntersuchung vornehmen zu lassen.

Die Makula ist ein kleiner Bereich der Netzhaut am Augenhintergrund, mit dem Sie Umrisse, Farben und Details klar und scharf sehen können. Gilenya könnte eine Schwellung in der Makula, ein so genanntes Makulaödem, verursachen. Die Schwellung tritt für gewöhnlich in den ersten vier Monaten nach Beginn der Behandlung mit Gilenya auf.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Makulaödem entwickelt, ist höher, wenn Sie **Diabetes** haben oder bereits an einer als Uveitis bezeichneten Augenentzündung erkrankt waren. In diesen Fällen wird Ihr Arzt Sie zu regelmäßigen Augenuntersuchungen auffordern, um ein eventuelles Makulaödem zu erkennen.

Wenn Sie bereits ein Makulaödem hatten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie wieder mit der Einnahme von Gilenya beginnen.

Ein Makulaödem kann die gleichen Sehstörungen verursachen wie ein MS-Schub (Optikusneuritis). Im Frühstadium sind manchmal keine Symptome vorhanden. Informieren Sie Ihren Arzt unbedingt über alle Veränderungen Ihrer Sehkraft. Ihr Arzt bittet Sie vielleicht, eine Augenuntersuchung vornehmen zu lassen, insbesondere wenn

- das Zentrum Ihres Blickfeldes verschwommen ist oder Schatten aufweist;
- sich ein „blinder Fleck“ im Zentrum Ihres Blickfeldes entwickelt;
- Sie Probleme mit der Wahrnehmung von Farben oder feinen Details haben.

**Leberfunktionstests:** Wenn Sie schwere Leberprobleme haben, sollten Sie Gilenya nicht einnehmen. Gilenya könnte Ihre Leberfunktion beeinflussen. Sie werden vermutlich keine Symptome bemerken, wenn sich jedoch Ihre Haut oder das Weiße in Ihren Augen gelb verfärbt, der Urin ungewöhnlich dunkel ist oder unerklärliche Übelkeit und Erbrechen auftreten, **benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.**

Wenn eines dieser Symptome nach Beginn der Behandlung mit Gilenya bei Ihnen auftritt, **benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.**

Während der ersten zwölf Behandlungsmonate wird Ihr Arzt Bluttests zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion anordnen. Falls diese Testergebnisse ein Leberproblem aufzeigen, sollte die Behandlung mit Gilenya unterbrochen werden.

### **Bluthochdruck**

Da Gilenya eine leichte Erhöhung des Blutdrucks verursachen kann, wird Ihr Arzt möglicherweise regelmäßig Ihren Blutdruck kontrollieren.

### **Lungenprobleme**

Gilenya wirkt sich geringfügig auf die Lungenfunktion aus. Bei Patienten mit einer schweren Lungenerkrankung oder mit Raucherhusten ist möglicherweise die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöht.

### **Blutbild**

Die gewünschte Wirkung der Gilenya-Behandlung ist eine Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen in Ihrem Blut. Der Normalwert wird üblicherweise innerhalb von 2 Monaten nach Beendigung der Therapie wieder erreicht. Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchgeführt werden soll, informieren Sie bitte den Arzt, dass Sie Gilenya einnehmen. Andernfalls könnte der Arzt vielleicht die Testergebnisse nicht richtig interpretieren. Darüber hinaus müsste für bestimmte Blutuntersuchungen eventuell mehr Blut als üblich entnommen werden.

Bevor Sie mit der Einnahme von Gilenya beginnen, wird Ihr Arzt überprüfen, ob Sie genügend weiße Blutkörperchen im Blut haben, und er wird dies möglicherweise regelmäßig kontrollieren. Falls Sie nicht genügend weiße Blutkörperchen haben, müssen Sie die Behandlung mit Gilenya unter Umständen unterbrechen.

### **Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)**

Selten wurde bei mit Gilenya behandelten Multiple-Sklerose-Patienten von Beschwerden, dem sogenannten posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) berichtet. Die Symptome können plötzliches Auftreten von starken Kopfschmerzen, Verwirrung, Anfälle und Sehstörungen einschließen. Wenn eines dieser Symptome während der Behandlung mit Gilenya bei Ihnen auftritt, benachrichtigen Sie Ihren Arzt sofort, da es schwerwiegend sein könnte.

### **Hautkrebs**

Hautkrebs ist bei Multiple-Sklerose-Patienten, die mit Gilenya behandelt wurden, berichtet worden. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Haut-Knötchen (z. B. glänzende Knötchen), Flecken oder offene Stellen bemerken, die nicht innerhalb einiger Wochen abheilen. Hautkrebs-Symptome können anormales Wachstum oder Veränderungen von Hautgewebe sein (z.B. ungewöhnliche Leberflecken), mit einer Änderung von Farbe, Form oder Größe im Verlauf. Bevor Sie mit der Einnahme von Gilenya beginnen, ist eine Untersuchung Ihrer Haut erforderlich, um zu prüfen, ob Haut-Knötchen vorhanden sind. Ihr Arzt wird auch während Ihrer Behandlung mit Gilenya regelmäßige Hautuntersuchungen durchführen. Wenn Sie Probleme mit Ihrer Haut entwickeln, kann Ihr Arzt Sie an einen Dermatologen überweisen, der nach Rücksprache entscheiden kann, dass eine regelmäßige dermatologische Untersuchung für Sie wichtig ist.

**Exposition gegenüber der Sonne und Schutz vor der Sonne:** Fingolimod schwächt Ihr Immunsystem. Dies erhöht Ihr Risiko für die Entwicklung von Krebs, insbesondere Hautkrebs. Sie sollten Ihre Exposition gegenüber der Sonne und UV-Strahlen reduzieren durch:

- Das Tragen von angemessener Schutzkleidung.
- Das regelmäßige Auftragen von Sonnencreme mit einem hohen UV-Schutz.

### **Ältere Patienten**

Die Erfahrungen mit Gilenya bei älteren Patienten (über 65 Jahre) sind begrenzt. Wenn Sie irgendwelche Bedenken haben, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

### **Kinder und Jugendliche**

Gilenya ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, da für MS-Patienten unter 18 Jahren keine Erfahrungen vorliegen.

### **Einnahme von Gilenya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- **Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken oder modulieren**, darunter **andere Arzneimittel zur Behandlung von MS**, wie z. B. Interferon beta, Glatirameracetat, Natalizumab, Mitoxantron, Teriflunomid, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab. Sie dürfen Gilenya nicht zusammen mit solchen Arzneimitteln einnehmen, da dies den Effekt auf das Immunsystem verstärken könnte (siehe auch „Gilenya darf nicht eingenommen werden“).
- **Kortikosteroide**, wegen einer möglichen zusätzlichen Wirkung auf das Immunsystem.
- **Impfstoffe**. Sollten Sie eine Impfung benötigen, fragen Sie erst Ihren Arzt um Rat. Während und bis zu 2 Monate nach der Behandlung mit Gilenya dürfen Sie nicht mit bestimmten Impfstoffen (abgeschwächten Lebendimpfstoffen) geimpft werden, da diese die Infektion auslösen könnten, die sie eigentlich verhindern sollen. Andere Impfstoffe wirken möglicherweise nicht so gut wie sonst, wenn sie während dieser Phase verabreicht werden.
- **Arzneimittel, die die Herzfrequenz verlangsamen** (z. B. Beta-Blocker, wie Atenolol). Durch Einnahme von Gilenya zusammen mit solchen Arzneimitteln könnte der Effekt auf den Herzschlag in den ersten Tagen nach Beginn der Behandlung mit Gilenya verstärkt werden.
- **Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen**, wie Chinidin, Disopyramid, Amiodaron oder Sotalol. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise Gilenya nicht verschreiben, wenn Sie ein derartiges Arzneimittel einnehmen, da es die Wirkung auf den unregelmäßigen Herzschlag verstärken könnte.
- **Andere Arzneimittel:**
  - Proteaseinhibitoren, Antiinfektiva wie Ketoconazol, Azol-Antimykotika, Clarithromycin oder Telithromycin.
  - Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz oder echtes Johanniskraut (mögliches Risiko der herabgesetzten Wirksamkeit von Gilenya).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Vor dem Behandlungsbeginn mit Gilenya wird Ihr Arzt Sie möglicherweise bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Sie sollten während der Behandlung mit Gilenya und zwei Monate nach Beendigung der Einnahme nicht schwanger werden, da für das Baby ein gesundheitliches Risiko besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die Sie während der Behandlung und für zwei Monate nach Ende der Behandlung anwenden sollten.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Gilenya schwanger werden, beenden Sie die Einnahme und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.** Sie können zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, was für Sie und Ihr Baby das Beste ist.

**Während der Behandlung mit Gilenya dürfen Sie nicht stillen.** Gilenya kann in die Muttermilch übertreten, und es besteht das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen für das Baby.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Ihre Erkrankung das sichere Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen erlaubt. Es ist nicht zu erwarten, dass Gilenya Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Allerdings werden Sie zu Beginn der Therapie für 6 Stunden in der Arztpraxis bzw. im Krankenhaus bleiben müssen, nachdem Sie die erste Dosis Gilenya eingenommen haben. Ihre Fähigkeit, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen, ist während und eventuell nach diesem Zeitraum möglicherweise beeinträchtigt.

### 3. Wie ist Gilenya einzunehmen?

Die Behandlung mit Gilenya wird von einem Arzt überwacht, der Erfahrung mit der Behandlung von Multipler Sklerose hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die Dosis ist eine Kapsel pro Tag.** Nehmen Sie Gilenya einmal täglich mit einem Glas Wasser ein. Gilenya kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Wenn Sie Gilenya jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen, wird Ihnen das helfen, sich an die Einnahme zu erinnern.

Sie dürfen die empfohlene Dosis nicht überschreiten.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise direkt von Beta-Interferon, Glatirameracetat oder Dimethylfumarat auf Gilenya umstellen, sofern keine Hinweise auf Auffälligkeiten aufgrund Ihrer vorhergehenden Behandlung bestehen. Ihr Arzt wird möglicherweise eine Blutuntersuchung durchführen, um solche Auffälligkeiten auszuschließen. Nach der Behandlung mit Natalizumab müssen Sie eventuell 2-3 Monate warten, bevor Sie mit der Behandlung mit Gilenya beginnen können. Um von Teriflunomid umzustellen, wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise empfehlen, eine gewisse Zeit zu warten oder ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchzuführen. Wenn Sie mit Alemtuzumab behandelt wurden, ist eine sorgfältige Beurteilung und Diskussion mit Ihrem Arzt notwendig, um zu entscheiden, ob Gilenya für Sie geeignet ist.

Wenn Sie wissen möchten, wie lange Gilenya eingenommen werden soll, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Gilenya eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Gilenya eingenommen haben, verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Gilenya vergessen haben**

Wenn Sie Gilenya weniger als einen Monat eingenommen haben und Sie die Einnahme einer Dosis einen ganzen Tag lang vergessen haben, rufen Sie Ihren Arzt an, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen. Ihr Arzt kann entscheiden, Sie unter ärztliche Beobachtung zu stellen, wenn Sie die nächste Dosis einnehmen.

Wenn Sie Gilenya mindestens einen Monat eingenommen haben und Sie die Einnahme Ihrer Behandlung mehr als zwei Wochen vergessen haben, rufen Sie Ihren Arzt an, bevor Sie die nächste Dosis einnehmen. Ihr Arzt kann entscheiden, Sie unter ärztliche Beobachtung zu stellen, wenn Sie die nächste Dosis einnehmen. Wenn Sie jedoch die Einnahme Ihrer Behandlung bis zu zwei Wochen vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein.

Nehmen Sie niemals die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Gilenya abbrechen**

Beenden Sie nicht die Einnahme von Gilenya oder ändern Sie nicht die Dosis, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Nach Beendigung der Einnahme kann Gilenya noch bis zu zwei Monate in Ihrem Körper nachgewiesen werden. Die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen (Lymphozytenzahl) kann während dieser Zeit ebenfalls niedrig bleiben, und die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Nebenwirkungen können weiterhin auftreten. Nach der Beendigung der Gilenya-Therapie werden Sie eventuell 6 - 8 Wochen warten müssen, bevor Sie eine andere MS-Therapie beginnen können.

Wenn Sie die Einnahme von Gilenya nach einer Pause von mehr als zwei Wochen wieder fortsetzen wollen, kann der Effekt auf die Herzfrequenz, der normalerweise beim ersten Behandlungsbeginn beobachtet wird, wieder auftreten und Sie müssen dann für die Wiederaufnahme der Therapie in der Praxis oder Klinik überwacht werden. Beginnen Sie die Behandlung mit Gilenya nach einer Pause von mehr als zwei Wochen nicht wieder, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob und wie Sie nach Absetzen von Gilenya überwacht werden müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein oder werden**

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Husten mit Schleimauswurf, Beschwerden in der Brust, Fieber (Anzeichen einer Lungenerkrankung)
- Herpesvirus-Infektion (Herpes simplex oder Herpes zoster) mit Symptomen wie Bläschenbildung, Brennen, Juckreiz oder Schmerzen der Haut, typischerweise am Oberkörper oder im Gesicht. Andere Symptome können Fieber und Schwächegefühl in den frühen Stadien der Infektion sein, gefolgt von Taubheitsgefühl, Juckreiz oder roten Flecken mit starken Schmerzen
- Verlangsamter Herzschlag (Bradykardie), unregelmäßiger Herzrhythmus
- Ein bestimmter Hautkrebs-Typ, Basalzellkarzinom (BCC) genannt, der oft in Form von glänzenden Knötchen in Erscheinung tritt, aber auch andere Formen annehmen kann.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung mit Symptomen wie Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen
- Makulaödem (Schwellung im zentralen Sehbereich der Netzhaut am Augenhintergrund) mit Symptomen wie Schattenbildung oder einem „blinden Fleck“ im zentralen Sehbereich, verschwommenes Sehen, Problemen bei der Erkennung von Farben oder Details
- Abnahme der Blutplättchen, welche das Risiko von Blutungen oder blauen Flecken erhöht
- Malignes Melanom (eine Art von Hautkrebs, der sich gewöhnlich aus einem ungewöhnlichen Leberfleck entwickelt). Mögliche Anzeichen von Melanomen sind Leberflecken, deren Größe, Form, Erhebung oder Farbe sich über die Zeit ändern oder neue Leberflecken. Die Leberflecken können jucken, bluten oder ulzerieren.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Das sogenannte posteriore reversible enzephalopathische Syndrom (PRES). Symptome können plötzliches Auftreten von starken Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Anfälle und/oder Sehstörungen umfassen.
- Lymphom (ein Krebs-Typ, der das Lymphsystem betrifft).
- Plattenepithelkarzinom: eine Art von Hautkrebs, die als festes rotes Knötchen, Wunde mit Kruste oder neue Wunde auf einer bestehenden Narbe auftreten kann.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (T-Wellen-Inversion).
- Tumor im Zusammenhang mit einer Infektion mit dem humanen Herpes-Virus 8 (Kaposi-Sarkom).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Allergische Reaktionen, einschließlich Symptome von Hautausschlag oder Nesselsucht, Schwellung der Lippen, der Zunge oder des Gesichts, deren Auftreten am Tag des Behandlungsbeginns mit Gilenya am wahrscheinlichsten sind.
- Risiko einer seltenen Infektion des Gehirns, die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) genannt wird. Die Symptome einer PML können einem MS-Schub ähnlich sein. Es können auch Symptome auftreten, die Sie selbst nicht bewusst wahrnehmen, wie Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens, Gedächtnislücken, Schwierigkeiten bei der Sprache und Kommunikation, die Ihr Arzt weiter untersuchen muss, um die PML auszuschließen. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie sobald wie möglich mit Ihrem Arzt sprechen, wenn Sie vermuten, dass sich Ihre MS verschlechtert hat, oder Sie oder Ihnen nahe stehenden Personen irgendwelche neuen oder ungewöhnlichen Symptome bemerken.
- Kryptokokkeninfektionen (eine bestimmte Pilzinfektion), einschließlich Kryptokokkenmeningitis mit Symptomen wie Kopfschmerzen, die mit einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit und/oder Verwirrtheit einhergehen.
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs). Mögliche Anzeichen von Merkelzellkarzinom sind fleischfarbene oder bläulich-rote, schmerzlose Knötchen, oft im Gesicht, auf dem Kopf oder Hals. Merkelzellkarzinom kann auch als festes schmerzloses Knötchen oder Wucherung auftreten. Langzeit-Exposition gegenüber der Sonne und ein schwaches Immunsystem können das Risiko der Entwicklung von Merkelzellkarzinom beeinflussen.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

#### **Andere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Influenzavirus-Infektionen mit Symptomen wie Müdigkeit, Schüttelfrost, Halsentzündung, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Fieber
- Gefühl von Druck oder Schmerzen in Wangen oder der Stirn (Sinusitis)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Rückenschmerzen
- Bluttests zeigen erhöhte Leberenzymwerte
- Husten

**Häufig** (kann bis 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ringelflechte, eine Pilzinfektion der Haut (Tinea versicolor)
- Schwindelanfälle
- Starke Kopfschmerzen, oftmals mit Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit (Migräne)
- Niedrige Werte der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten, Leukozyten)
- Schwächegefühl
- Juckender, roter, brennender Hautausschlag (Ekzem)
- Juckreiz
- Erhöhung bestimmter Blutfette (Triglyzeride)
- Haarausfall
- Atemnot
- Depressionen
- Verschwommenes Sehen (siehe auch Absatz zum Makulaödem unter „Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein oder werden“)
- Hypertonie (Gilenya kann einen leichten Blutdruckanstieg verursachen)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Niedrige Werte bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutrophile)
- Depressive Stimmung
- Übelkeit



**Selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Erkrankungen der Blutgefäße
- Erkrankungen des Nervensystems
- Krebserkrankung des lymphatischen Systems (Lymphome)

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Periphere Schwellungen

Wenn eines dieser Symptome Sie erheblich beeinträchtigt, **informieren Sie Ihren Arzt**.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Gilenya aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen keine Packungen verwenden, die beschädigt sind oder Zeichen von Manipulation aufweisen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Gilenya enthält**

- Der Wirkstoff ist Fingolimod. Jede Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.)

Kapselhülle: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Titandioxid (E171), Gelatine

Drucktinte: Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Titandioxid (E171), Dimeticon

### **Wie Gilenya aussieht und Inhalt der Packung**

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln haben ein weißes, undurchsichtiges Kapselunterteil und ein leuchtend-gelbes, undurchsichtiges Kapseloberteil. Das Kapseloberteil ist in schwarzer Farbe mit der Aufschrift „FTY0.5 mg“ bedruckt, und auf dem Kapselunterteil sind in gelber Farbe zwei Streifen aufgedruckt.

Gilenya ist in Packungen mit 7, 28 oder 98 Kapseln oder in Bündelpackungen mit 84 Kapseln (3 Packungen zu je 28 Kapseln) erhältlich. In Ihrem Land werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.