

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln  
Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

Jede 0,25 mg Hartkapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

Kapsel (16 mm) mit elfenbein-opakem Ober- und Unterteil; das Oberteil ist mit der schwarzen radialen Aufschrift „FTY0.25mg“ und das Unterteil mit einem schwarzen radialen Streifen bedruckt.

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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 und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren 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

Bei Erwachsenen ist die empfohlene Dosierung von Fingolimod die einmal tägliche Einnahme einer Kapsel zu 0,5 mg.

Bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 10 Jahren) hängt die empfohlene Dosierung vom Körpergewicht ab:

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,25 mg Kapsel.
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht  $> 40$  kg: einmal tägliche Einnahme einer 0,5 mg Kapsel.

Kinder und Jugendliche, die mit 0,25 mg Kapseln beginnen und später ein stabiles Körpergewicht über 40 kg erreichen, sollten auf die 0,5 mg Kapseln umgestellt werden.

Bei der Umstellung von der 0,25 mg Tagesdosis auf eine 0,5 mg Tagesdosis wird bei Gabe der ersten Dosis dieselbe Überwachung wie bei Therapiebeginn empfohlen.

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 Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Nierenfunktionsstörungen

Die Anwendung von Fingolimod 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).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fingolimod bei Kindern im Alter unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern im Alter von 10–12 Jahren vor (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

## Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.

Gilena kann entweder zu den oder außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Kapseln sollten immer im Ganzen geschluckt werden, ohne sie zu öffnen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- 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).
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (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).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- 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 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 Gilena 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.

Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der ersten Einnahme werden auch empfohlen, wenn Patienten von der 0,25 mg Tagesdosis auf die 0,5 mg Tagesdosis umgestellt werden.

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 bei Erwachsenen <45 Schläge pro Minute, bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren <55 Schläge pro Minute oder bei Kindern im Alter von 10 bis unter 12 Jahren <60 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.

Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die AV-Überleitung können abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit Beginn der Behandlung bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Fingolimod erneut auftreten. Genau wie bei Therapiebeginn wird eine Überwachung wie bei Erstgabe empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurden sehr seltene Fälle von T-Wellen-Inversion bei erwachsenen 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 oder einer erheblichen Bradykardie sollte Gilenya nicht bei Patienten mit sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie, wiederkehrenden Synkopen oder Herzstillstand, Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc >470 ms [erwachsene Frauen], QTc >460 ms [Mädchen] oder >450 ms [Männer und Jungen]) oder Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe angewendet 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 und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Fingolimod 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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 Fingolimod auch mit einer Verlangsamung der Herzfrequenz assoziiert ist (siehe auch Abschnitt 4.8 Bradyarrhythmie), kann die gleichzeitige Gabe dieser Wirkstoffe während des Therapiebeginns 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 Behandlung 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).

### 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 Begleitscheinungen 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 Fingolimod 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.

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 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.

Die Elimination von Fingolimod nach Beendigung der Therapie kann 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.

#### Herpes-Virusinfektion

Schwerwiegende, lebensbedrohliche und manchmal tödliche Fälle einer Enzephalitis, Meningitis oder Meningoenzephalitis, die durch Herpes Simplex und Varizella-Zoster-Viren verursacht wurden, traten zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung mit Gilenya auf. Falls eine Herpes-Enzephalitis, Herpes-Meningitis oder Herpes-Meningoenzephalitis auftritt, sollte Gilenya abgesetzt und eine geeignete Behandlung für die jeweilige Infektion eingeleitet werden.

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 Fingolimod 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 Fingolimod sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

#### Kryptokokkenmeningitis

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.

### Progressive Multifokale Leukenzephalopathie

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 das geschätzte Risiko mit zunehmender Exposition im Laufe der Zeit zuzunehmen scheint, ist ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt. 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. MRT-Befunde können auffällig sein bevor klinische Anzeichen oder Symptome auftreten. 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. Bei mit Fingolimod behandelten Patienten wurden Fälle von asymptomatischer PML berichtet, die auf MRT-Befunden und positiven JCV-DNA-Tests im Liquor basierten. 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.

### Infektionen mit humanem Papillomavirus

Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingte Krebserkrankungen, wurden unter der Behandlung mit Fingolimod nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod sollte vor Therapiebeginn mit Fingolimod eine Impfung gegen HPV unter Berücksichtigung der Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Eine Krebsvorsorge, einschließlich Pap-Test, wird gemäß Versorgungsstandard empfohlen.

### 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 Fingolimod 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 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 nach dem Abklingen des Makulaödems muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.



## Leberschäden

Erhöhte Leberenzyme, insbesondere Alanin-Aminotransaminase (ALT) aber auch Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Aspartat-Transaminase (AST) wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Fingolimod behandelt wurden, berichtet. Es wurde auch über einige Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, und klinisch relevanten Leberschäden berichtet. Anzeichen einer Leberschädigung, einschließlich deutlich erhöhter Leberenzymwerte im Serum und erhöhtem Gesamtbilirubin, traten bereits 10 Tage nach der ersten Dosis auf und wurden auch nach längerer Einnahme berichtet. Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der erwachsenen 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 Transaminase-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.

Fingolimod 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 sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel und Serumbilirubin sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und regelmäßig danach bis 2 Monate nach Absetzen von Gilenya überprüft werden. Wenn die Lebertransaminasen größer als das 3-Fache, aber kleiner als das 5-Fache der ULN sind ohne gleichzeitige Erhöhung des Serumbilirubins und ohne klinische Symptome, sollte eine häufigere Überwachung einschließlich der Messung von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) eingeleitet werden, um festzustellen, ob weitere Erhöhungen auftreten und abzuklären, ob eine alternative Ätiologie der Leberfunktionsstörung vorliegt. Wenn die Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache der ULN oder auf mehr als das 3-Fache der ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte die Behandlung mit Fingolimod unterbrochen werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte fortgesetzt werden. Wenn sich die Serumspiegel wieder normalisieren (einschließlich der Entdeckung einer alternativen Ursache für die Leberfunktionsstörung), kann Gilenya auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder gestartet 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 und Bilirubin sofort getestet werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Die Behandlung sollte nicht wieder aufgenommen werden, wenn keine plausible alternative Ätiologie für die Anzeichen und Symptome der Leberschädigung festgestellt werden kann.

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.

### 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 regelmäßig kontrolliert werden.

### Auswirkungen auf die Atemwege

Geringfügige, dosisabhängige Reduktionen der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) traten nach einmonatiger Behandlung mit Fingolimod 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 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 Fingolimod 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 Eliminationshalbwertszeit 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 Eliminationshalbwertszeit von Natalizumab dauert die Elimination normalerweise bis zu 23 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.

#### Anwendung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

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

#### Maligne Erkrankungen

##### *Kutane maligne Erkrankungen*

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 potentielles 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.

##### *Lymphome*

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurden Fälle von Lymphomen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die gemeldeten Fälle waren heterogener Natur, hauptsächlich Non-Hodgkin-Lymphome, einschließlich B-Zell- und T-Zell-Lymphomen. Fälle von kutanem T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) wurden beobachtet. Es wurde auch ein tödlicher Fall eines Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven B-Zell-Lymphoms beobachtet. Bei Verdacht auf ein Lymphom sollte die Behandlung abgesetzt werden.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Fingolimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus aufgeklärt werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung und für 2 Monate nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 und die Ärztinformation (RMP-Schulungsmaterial)).

### Tumefactive Läsionen

In der Postmarketing-Phase wurden in seltenen Fällen tumefactive Läsionen im Zusammenhang mit einem MS-Schub berichtet. Bei schweren Schüben sollte ein MRT durchgeführt werden, um tumefactive Läsionen ausschließen zu können. Der Abbruch der Behandlung sollte vom Arzt von Fall zu Fall unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos erwogen werden.

### Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod

Nach Beendigung von Fingolimod wurde bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung in der Postmarketing-Phase beobachtet. Im Allgemeinen wurde dies innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von Fingolimod beobachtet, aber auch bis zu 24 Wochen nach Absetzen von Fingolimod berichtet. Beim Absetzen einer Fingolimod-Therapie ist daher Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Fingolimod als notwendig erachtet wird, sollte die Möglichkeit des Wiederauftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität berücksichtigt werden und die Patienten sollten auf relevante Anzeichen und Symptome überwacht und bei Bedarf eine geeignete Behandlung eingeleitet 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 Risikos der Rückkehr von Krankheitsaktivität (siehe oben „Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod“) ist bei der Beendigung der Fingolimodtherapie Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Gilenya erforderlich ist, sollten Patienten während dieser Zeit auf maßgebliche Anzeichen einer möglichen Rückkehr von Krankheitsaktivität überwacht 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.

## Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Bei Verordnung von Gilenya an Kinder und Jugendliche sollte insbesondere Folgendes beachtet werden:

- Bei der Gabe der ersten Dosis sind Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen (siehe „Bradyarrhythmie“ oben). Dieselben Vorsichtsmaßnahmen wie bei der ersten Einnahme werden auch empfohlen, wenn Patienten von der 0,25 mg Tagesdosis auf die 0,5 mg Tagesdosis umgestellt werden.
- In der kontrollierten pädiatrischen Studie D2311 wurden Krampfanfälle, Angstzustände, depressive Verstimmung und Depressionen bei den mit Fingolimod behandelten Patienten häufiger berichtet als bei den mit Interferon beta-1a behandelten Patienten. Daher ist in dieser Untergruppe von Patienten besondere Vorsicht geboten (siehe „Kinder und Jugendliche“ in Abschnitt 4.8).
- Bei Kindern und Jugendlichen unter Gilenya wurden leichte isolierte Anstiege der Bilirubinwerte festgestellt.
- Es wird empfohlen, dass Kinder und Jugendliche vor Therapiebeginn mit Gilenya alle Impfungen gemäß den geltenden Impfpfehlungen erhalten sollten (siehe „Infektionen“ oben).
- Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung bei Kindern im Alter von 10 – 12 Jahren, Kindern mit weniger als 40 kg oder Kindern im Tanner-Stadium <2 vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Aufgrund der sehr begrenzten Erkenntnisse aus der klinischen Studie ist bei diesen Untergruppen von Kindern und Jugendlichen besondere Vorsicht geboten.
- Langzeitsicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor.

## **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-Blockern (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 Anwendung 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 Anwendung 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

Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Fingolimod kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Therapiebeginn einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und über das schwerwiegende Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und für 2 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Gilenya anwenden, da Fingolimod etwa zwei Monate braucht, um nach Absetzen der Behandlung aus dem Körper eliminiert zu werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Maßnahmen sind in der Ärztinformation (RMP-Schulungsmaterial) zu finden. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Fingolimod an weibliche Patienten und während der Behandlung durchgeführt werden.

Wird die Fingolimod-Therapie zum Zweck der Schwangerschaftsplanung abgesetzt, sollte die mögliche Rückkehr von Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Schwangerschaft

Erfahrungen an Patienten nach Markteinführung deuten darauf hin, dass die Anwendung von Fingolimod bei Verabreichung während der Schwangerschaft mit einem 2-fach erhöhten Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (2-3%; EUROCAT) assoziiert ist.

Die folgenden schweren Fehlbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Angeborene Herzkrankheiten wie atriale und ventrikuläre Septumdefekte, Fallot-Tetralogie
- Fehlbildungen der Nieren
- Fehlbildungen des Muskel-Skelett-Systems

Zur Auswirkung von Fingolimod auf Wehentätigkeit und Geburtsvorgang liegen keine Daten vor.

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.

Demzufolge ist Fingolimod während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Fingolimod sollte 2 Monate vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Fingolimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus als Folge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

### 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

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

Nach Einleitung der Behandlung 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 häufigsten Nebenwirkungen bei einer Dosis von 0,5 mg (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) waren Kopfschmerzen (24,5 %), Erhöhung der Leberenzyme (15,2 %), Diarrhö (12,6 %), Husten (12,3 %), Influenza (11,4 %), Sinusitis (10,9 %) und Rückenschmerzen (10 %).

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien berichtet wurden und aus Spontanberichten oder Literatur, die aus der Post-Marketing Erfahrung stammen, werden nachstehend aufgelistet. 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Influenza Sinusitis
Häufig:	Herpesvirus-Infektionen Bronchitis Tinea versicolor
Gelegentlich:	Pneumonie
Nicht bekannt:	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)** Kryptokokkeninfektionen**
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Basalzellkarzinom
Gelegentlich:	Malignes Melanom****
Selten:	Lymphom*** Plattenepithelkarzinom****
Sehr selten:	Kaposi-Sarkom****
Nicht bekannt:	Merkelzellkarzinom***
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Lymphopenie Leukopenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Nicht bekannt:	Autoimmunhämolytische Anämie*** Periphere Ödeme***
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt:	Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht und Angioödem nach Behandlungsbeginn***
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	Depressionen
Gelegentlich:	Depressive Verstimmungen



<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel Migräne
Gelegentlich:	Krampfanfälle
Selten:	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)*
Nicht bekannt:	Schwerwiegende Krankheitsverschlimmerung nach Absetzen von Fingolimod***
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Makulaödem
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Bradykardie Atrioventrikulärer Block
Sehr selten:	T-Wellen-Inversion***
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hypertonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Husten
Häufig:	Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhö
Gelegentlich:	Übelkeit***
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt:	Akutes Leberversagen***
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Ekzem Alopezie Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Rückenschmerzen
Häufig:	Myalgie Arthralgie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Asthenie
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Erhöhte Leberenzyme (erhöhte Alanintransaminase, Gammaglutamyltransferase, Aspartattransaminase)
Häufig:	Gewichtsabnahme*** Erhöhte Triglycerid-Spiegel im Blut
Gelegentlich:	Abnahme der Neutrophilenzahl
<p>* Die Häufigkeitskategorie basiert auf einer geschätzten Exposition von etwa 10.000 Patienten gegenüber Fingolimod in allen klinischen Studien.</p> <p>** PML und Kryptokokkeninfektionen (einschließlich Fälle von Kryptokokkenmeningitis) wurden im Rahmen der Postmarketing-Phase berichtet (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>*** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Spontanberichten und Literatur.</p> <p>**** 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.</p>	

## 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 Fingolimod 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 Leukenzephalopathie 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.

Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingte Krebserkrankungen, wurden unter der Behandlung mit Fingolimod nach der Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften von Fingolimod sollte vor Therapiebeginn mit Fingolimod eine Impfung gegen HPV unter Berücksichtigung der Impfeempfehlungen in Betracht gezogen werden. Eine Krebsvorsorge, einschließlich Pap-Test, wird gemäß Versorgungsstandard empfohlen.

### 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 der Behandlung 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.

### Bradycardie

Der Therapiebeginn 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 Fingolimod 0,5 mg um 12-13 Schläge pro Minute abnahm. Eine Herzfrequenz unter 40 Schlägen pro Minute wurde bei erwachsenen Patienten und unter 50 Schlägen pro Minute bei Kindern und Jugendlichen unter Fingolimod 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 erwachsenen und pädiatrischen Patienten ein atrioventrikulärer Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG) festgestellt. In den klinischen Studien mit Erwachsenen trat dieser 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 auf. Ein atrioventrikulärer Block 2. Grades trat bei weniger als 0,2 % der erwachsenen Patienten auf, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden. Nach Markteinführung wurden einzelne Berichte über vorübergehende, sich spontan zurückbildende komplette AV-Blocks während der sechsstündigen 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 Fingolimod 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 Fingolimod 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 erwachsenen und pädiatrischen Multiple-Sklerose-Patienten berichtet. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose kam es bei den mit Fingolimod 0,5 mg behandelten erwachsenen Patienten bei 8,0 % zu einem asymptomatischen Anstieg der Serumspiegel von ALT auf  $\geq 3 \times$  ULN (ULN: Obergrenze des Normalwerts) bzw. bei 1,8 % auf  $\geq 5 \times$  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 der Behandlung 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  $\geq 5 \times$  ULN aufwiesen und bei welchen die Fingolimod-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.

Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, wurden bei der Anwendung von Fingolimod in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet.

### 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 (siehe auch Abschnitt 4.4, Auswirkungen auf die Atemwege).

### 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 Non-Hodgkin-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, darunter Fälle von kutanen T-Zell-Lymphomen (Mycosis fungoides) nach Markteinführung berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4, Maligne Erkrankungen).

### 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.

### Kinder und Jugendliche

In der kontrollierten pädiatrischen Studie D2311 (siehe Abschnitt 5.1) war das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten (10 bis unter 18 Jahre alt), die einmal täglich Fingolimod 0,25 mg oder 0,5 mg erhielten, insgesamt vergleichbar mit dem bei erwachsenen Patienten. In der Studie wurden jedoch mehr neurologische und psychiatrische Erkrankungen beobachtet. Aufgrund der sehr begrenzten Erkenntnisse aus der klinischen Studie ist bei dieser Untergruppe von Patienten besondere Vorsicht geboten.

In der pädiatrischen Studie wurden Krampfanfälle bei 5,6 % der mit Fingolimod behandelten Patienten und 0,9 % der mit Interferon beta-1a behandelten Patienten berichtet.

Es ist bekannt, dass Depressionen und Angstzustände bei Patienten mit Multipler Sklerose vermehrt auftreten. Bei pädiatrischen Patienten, die Fingolimod erhielten, wurden ebenfalls Depressionen und Angstzustände berichtet.

Leichte isolierte Anstiege der Bilirubinwerte wurden bei pädiatrischen Patienten unter Fingolimod festgestellt.

### 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 80fachen der empfohlenen Dosis (0,5 mg) wurden von gesunden erwachsenen 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 bei Erwachsenen <45 Schläge pro Minute, bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren <55 Schläge pro Minute oder bei Kindern im Alter von 10 bis unter 12 Jahren <60 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: Immunsuppressiva, 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 Anwendung, 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 Anwendung 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.

S1P4 könnte partiell zur Wirkung beitragen, war jedoch nicht der Hauptrezeptor, der für die lymphoide Depletion verantwortlich ist. Die Wirkmechanismen der Bradykardie und Vasokonstriktion wurden auch *in vitro* bei Meerschweinchen sowie an isolierter Kaninchenaorta und -koronararterie untersucht. Demnach könnte die Bradykardie primär durch eine Aktivierung des einwärts gleichrichtenden Kaliumkanals oder G-Protein-aktivierten einwärts gleichrichtenden K<sup>+</sup>-Kanals (IKACH/GIRK) vermittelt werden, und die Vasokonstriktion scheint durch eine Rho-Kinase und einen calciumabhängigen Mechanismus vermittelt zu werden.

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: forcierter expiratorischer Fluss), verbunden. Einzelgaben von Fingolimod-Dosen ≥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 Fingolimod wurde in zwei Studien nachgewiesen, welche die einmal tägliche Gabe von Fingolimod in Dosierungen von 0,5 mg und 1,25 mg an erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) untersuchten. In beiden Studien wurden erwachsene 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. Eine dritte Studie mit der gleichen erwachsenen Patientenpopulation als Zielgruppe wurde nach der Zulassung von Gilenya abgeschlossen.

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.

**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†	17 %	24 %
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,70 (0,52; 0,96)*	
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 24 Monate	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 Monate	-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†	6 %	8 %
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,71 (0,42; 1,21)	
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 12 Monate	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 Monate	-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.

## Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglichen Dosen von 0,25 mg oder 0,5 mg Fingolimod (Wahl der Dosis auf Basis des Körpergewichts und von Messungen der Exposition) wurden bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis <18 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose untersucht.

Die Studie D2311 (PARADIGMS) war eine doppelblinde, wirkstoffkontrollierte Studie im Double-Dummy-Design mit flexibler Dauer von bis zu 24 Monaten an 215 Patienten im Alter von 10 bis <18 Jahren (n = 107 unter Fingolimod, 108 unter Interferon beta-1a 30 µg durch intramuskuläre Injektion einmal wöchentlich).

Die Medianwerte der Ausgangsmerkmale waren: Alter 16 Jahre, mediane Krankheitsdauer 1,5 Jahre und EDSS-Score 1,5. Die Mehrzahl der Patienten waren im Tanner-Stadium 2 oder höher (94,4%) und hatten ein Körpergewicht von >40 kg (95,3%). Insgesamt 180 Patienten (84%) beendeten die Hauptphase unter dem Studienarzneimittel (n = 99 [92,5%] unter Fingolimod, 81 [75%] unter Interferon beta-1a). Die Studienergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4 Studie D2311 (PARADIGMS): Wichtigste Ergebnisse**

	<b>Fingolimod 0,25 mg oder 0,5 mg</b>	<b>Interferon beta-1a 30 µg</b>
<b>Klinische Endpunkte</b>	n = 107	n = 107 <sup>#</sup>
Jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)	0,122**	0,675
Anteil schubfreier Patienten nach 24 Monaten in Prozent	85,7**	38,8
<b>MRT-Endpunkte</b>		
Jährliche Rate der Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen	n = 106	n = 102
Adjustierter Mittelwert	4,393**	9,269
Anzahl der Gd-anreichernden T1-Läsionen pro Scan nach 24 Monaten	n = 106	n = 101
Adjustierter Mittelwert	0,436**	1,282
Jährliche Rate der Hirnatrophie vom Ausgangswert bis nach 24 Monaten	n = 96	n = 89
Least Square Mean	-0,48*	-0,80
#	Ein Patient, der für Interferon beta-1a durch intramuskuläre Injektion randomisiert wurde, konnte die Double-Dummy-Medikation nicht schlucken und brach die Studie ab. Dieser Patient wurde aus dem vollständigen Analyse- und Sicherheitsdatensatz ausgeschlossen.	
*	p < 0,05, ** p < 0,001 im Vergleich zu Interferon beta-1a.	
	Alle Analysen der klinischen Endpunkte erfolgten mit dem vollständigen Analysedatensatz.	

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Daten liegen für gesunde erwachsene Probanden, erwachsene Nierentransplantationspatienten und erwachsene 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 Fingolimod 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 angewendete 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 Anwendung) 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 Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) 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 Anwendung werden ungefähr 81 % der eingenommenen 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 eingenommenen Dosis wiedergefunden.

### Linearität

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

### Charakteristika spezieller Patientengruppen

#### Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat zeigt keine Unterschiede bei Männern und Frauen, Patienten verschiedener ethnischer Zugehörigkeit oder Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung.

#### Leberfunktionsstörung

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 Leberfunktionsstörung (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).

#### Ältere Patienten

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

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter ab 10 Jahren) steigt die Konzentration von Fingolimod-Phosphat zwischen 0,25 mg und 0,5 mg scheinbar dosisproportional an.

Die Konzentration von Fingolimod-Phosphat im Steady State ist bei Kindern und Jugendlichen (im Alter ab 10 Jahren) nach täglicher Anwendung von 0,25 mg oder 0,5 mg Fingolimod etwa 25% niedriger als die Konzentration bei erwachsenen Patienten, die einmal täglich mit Fingolimod 0,5 mg behandelt werden.

Es liegen keine Daten für Kinder im Alter unter 10 Jahren vor.

### 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.

#### Studien an juvenilen Tieren

Die Ergebnisse von zwei Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten zeigten geringe Wirkungen in neurologischen Verhaltenstests, eine verzögerte Geschlechtsreifung und eine verminderte Immunreaktion auf wiederholte Stimulationen mit Schlüssellocksnecken-Hämocyanin (KLH), die nicht als schädlich betrachtet wurden. Insgesamt waren die behandlungsbedingten Wirkungen von Fingolimod bei juvenilen Tieren vergleichbar mit den Wirkungen bei erwachsenen Ratten in ähnlichen Dosen, mit Ausnahme von Veränderungen der Knochenmineraldichte und einer neurologischen Verhaltensstörung (reduzierte akustische Schreckreaktion) bei juvenilen Tieren unter Dosen von 1,5 mg/kg und höher, sowie des Fehlens einer Hypertrophie der glatten Muskulatur in den Lungen der juvenilen Ratten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

##### Kapselinhalt

Mannitol (Ph.Eur.)  
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)  
Hydroxypropylbetadex  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

##### Kapselhülle

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

##### Drucktinte

Schellack (E904)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Propylenglycol (E1520)  
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527)

#### Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

##### Kapselinhalt

Mannitol (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

##### Kapselhülle

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

##### Drucktinte

Schellack (E904)  
Ethanol  
2-Propanol (Ph.Eur.)  
Butan-1-ol  
Propylenglycol (E1520)  
Gereinigtes Wasser  
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527)  
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**

#### Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

2 Jahre

#### Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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**

#### Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 28 Hartkapseln.

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 x 1 Hartkapseln.

#### Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 28 oder 98 Hartkapseln.

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 oder 28 Hartkapseln in Wallets oder Mehrfachpackungen zu 84 (3 Packungen zu 28) Hartkapseln in Wallets.

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 x 1 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

EU/1/11/677/007-008

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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: 16. November 2020

**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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- 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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln  
Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slowenien

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln  
Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in 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) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen 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).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von GILENYA in jedem Mitgliedsstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und Verteilungsmodalitäten, sowie aller weiteren Aspekte des Programmes einigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat (MS), in dem GILENYA vermarktet wird allen Ärzten, die beabsichtigen GILENYA zu verordnen, ein aktualisiertes Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, einschließlich der:

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)
2. Checkliste für Ärzte für erwachsene und pädiatrische Patienten, die vor der Verordnung von GILENYA zu beachten ist, einschließlich der Informationen über das Fingolimod-Schwangerschaftsregister
3. Die Patienten/Eltern/Betreuer-Ratgeber für alle Patienten, deren Eltern (oder gesetzliche Vertreter) und Betreuer
4. Die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte für alle Patientinnen, deren Eltern (oder gesetzliche Vertreter) und Betreuer, soweit zutreffend.

### **Checkliste für Ärzte**

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 von Leberfunktionstests, einschließlich Transaminasen und Bilirubin (innerhalb von 6 Monaten) vor Behandlungsbeginn;
  - Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis vor Beginn einer GILENYA-Behandlung.
  - Vor Behandlungsbeginn muss ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen.  
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 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 mindestens einem Behandlungsmonat.

- 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:
      - a) Herzfrequenz <45 Schläge pro Minute, <55 Schläge pro Minute bei pädiatrischen Patienten im Alter von 12 Jahren und darüber, oder <60 Schläge pro Minute bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 10 Jahren bis unter 12 Jahren;
      - b) Neu aufgetretener AV-Block 2. Grades oder höhergradiger AV-Block;
      - c) QTc-Intervall  $\geq 500$  ms.
  
- GILENYA ist kontraindiziert bei Patienten mit:
  - bestehendem Immundefizienzsyndrom;
  - erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich solcher, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorherige Therapie immungeschwächt sind);
  - schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose);
  - bestehenden aktiven malignen Erkrankungen;
  - schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C);
  - Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/transitorischer ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV in den vorangegangenen 6 Monaten;
  - schweren Herzrhythmusstörungen, die eine antiarrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern;
  - einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen;
  - einem bestehenden QTc-Intervall  $\geq 500$  ms;
  - Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden;
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
  
- GILENYA wird nicht empfohlen bei Patienten mit:
  - Sinuatrialem Block;
  - QTc-Verlängerung >470 ms (erwachsene Patientinnen), QTc-Verlängerung >460 ms (pädiatrische Patientinnen) oder >450 ms (erwachsene und pädiatrische männliche Patienten);
  - anamnestisch bekanntem Herzstillstand;
  - schwere Schlafapnoe;
  - anamnestisch bekannter symptomatischer 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 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 (innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie) und während der Behandlung sollte bei allen Patienten die periphere Lymphozytenzahl mittels eines großen Blutbildes (CBC) überwacht werden. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von  $<0,2 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung unterbrochen werden. Zur Fortsetzung der Therapie mit Gilenya sollte die zugelassene Dosis von 0,5 mg einmal täglich (oder 0,25 mg einmal täglich bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 10 Jahren und einem Körpergewicht von  $\leq 40$  kg) verwendet werden. Andere Dosierungsschemata sind nicht zugelassen.
- GILENYA 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 (einschließlich Mycosis fungoides) und anderer maligner Erkrankungen, insbesondere der Haut. Die Überwachung sollte sowohl die Untersuchung von Hautmalignitäten als auch Mycosis fungoides einschließen. Ärzte sollten Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere solche mit Begleiterscheinungen oder bekannten Risikofaktoren wie einer vorherigen immunsuppressiven Therapie. Wenn dieses Risiko vermutet wird, sollte die Beendigung der Therapie durch den Arzt im Einzelfall in Erwägung gezogen werden.
  - 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. Eine 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 Überwachung auf Basalzellkarzinome und andere kutane Neoplasien, einschließlich malignem Melanom, Plattenepithelkarzinom, Kaposi-Sarkom und Merkelzellkarzinom, wird empfohlen, mit einer Hautuntersuchung vor Behandlungsbeginn und danach alle 6 bis 12 Monate unter Berücksichtigung einer klinischen Bewertung. Die Patienten sollten zum Dermatologen überwiesen werden, wenn verdächtige Läsionen festgestellt werden. Die Patienten sind vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Die Patienten sollten keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.
- Spezifische Empfehlungen bezüglich der Impfung von Patienten, die mit der Behandlung von GILENYA beginnen werden.
  - Bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestiche Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung sollte der Antikörperstatus bezüglich des Varizella-Zoster-Virus (VZV) überprüft werden. Bei negativem Antikörperstatus wird ein vollständiger Impfzyklus mit einem Varizellen-Impfstoff empfohlen, und der Therapiebeginn sollte danach um einen Monat aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann.

- Die Patienten sind anzuweisen, ihrem Arzt unverzüglich alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach Therapie mit GILENYA zu melden.
  - Bei Patienten mit Symptomen und Anzeichen, die auf eine Enzephalitis, Meningitis oder Meningoenzephalitis hindeuten, sollten umgehend diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Bei entsprechender Diagnose sollte eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.
  - Während der Behandlung mit GILENYA wurden schwerwiegende, lebensbedrohliche und manchmal tödliche Fälle von Enzephalitis, Meningitis oder Meningoenzephalitis berichtet, die durch Herpes-Simplex-Virus (HSV) und VZV verursacht wurden.
  - Fälle von Kryptokokkenmeningitis (manche mit tödlichem Ausgang) wurden nach etwa 2 bis 3-jähriger Behandlung berichtet, obwohl ein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer nicht bekannt ist.
  - Fälle von Progressiver Multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) traten nach etwa 2 bis 3-jähriger Monotherapie auf, obwohl kein genauer Zusammenhang mit der Behandlungsdauer bekannt ist. Ärzte sollten aufmerksam auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Besteht Verdacht auf PML, sollte die Behandlung mit GILENYA unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist.
  - Infektionen mit dem Humanen Papilloma Virus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingte Krebserkrankungen wurden nach der Markteinführung berichtet. Ein Krebs-Screening, einschließlich Pap-Test und Impfung gegen HPV-bedingte Krebserkrankungen wird gemäß Versorgungsstandard empfohlen.
- Eine umfassende augenärztliche Untersuchung sollte in Erwägung gezogen werden:
  - 3-4 Monate nach Behandlungsbeginn mit GILENYA, um frühzeitig Verschlechterungen der Sehkraft aufgrund eines arzneimittelinduzierten Makulaödems festzustellen.
  - Während der Behandlung mit GILENYA bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer anamnestisch bekannten Uveitis.
- GILENYA ist teratogen. Es ist kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter (einschließlich weiblicher Jugendlicher), die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und bei Schwangeren;
  - Vor Behandlungsbeginn muss ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen. In geeigneten Intervallen muss der Test wiederholt werden.
  - Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher, deren Eltern (oder gesetzlicher Vertreter) und deren Betreuer sollten vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung über das schwerwiegende Risiko von GILENYA für den Fötus beraten werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
  - Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während und für 2 Monate nach Absetzen der Behandlung anwenden.
  - Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss GILENYA abgesetzt werden. Wenn die GILENYA-Therapie aufgrund einer Schwangerschaft oder zur Planung einer Schwangerschaft abgesetzt wird, sollte eine mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden. Es sollte eine medizinische Beratung über das Risiko von schädlichen Auswirkungen auf den Fötus infolge der Behandlung stattfinden und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.

- GILENYA muss 2 Monate vor der Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Ärzte werden aufgefordert, schwangere Patientinnen im GILENYA-Schwangerschaftsregister aufzunehmen oder schwangere Frauen können sich selbst registrieren.
- Einige Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, und klinisch relevante Leberschäden wurden berichtet. Daher sollte die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.
  - Vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate erhobene) Transaminase- und Bilirubinwerte vorliegen;
  - Während der Behandlung sollten in Abwesenheit klinischer Symptome Lebertransaminasen und Serumbilirubin in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 nach Start der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen bis zu 2 Monate nach Absetzen von Gilenya überwacht werden;
  - Bei Abwesenheit klinischer Symptome während der Behandlung, falls die Lebertransaminasen auf mehr als das 3-Fache, aber weniger als das 5-Fache der Obergrenze des Normalwertes (ULN) und ohne einen Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte eine häufigere Überwachung einschließlich Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) eingeleitet werden, um festzustellen, ob weitere Erhöhungen auftreten und um abzuklären, ob eine alternative Ätiologie der Leberfunktionsstörung vorliegt. Wenn die Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache der ULN oder auf mehr als das 3-Fache der ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte GILENYA abgesetzt werden. Die hepatische Überwachung sollte fortgesetzt werden. Wenn sich die Serumspiegel wieder normalisieren (einschließlich der Entdeckung einer alternativen Ursache für die Leberfunktionsstörung), kann GILENA auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder gestartet werden.
- Die zugelassene Dosis von 0,5 mg täglich (oder 0,25 mg einmal täglich bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 10 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\leq 40$  kg) sollte angewendet werden. Andere Dosierungsschemata sind nicht zugelassen.
- Nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen nach Beendigung der Behandlung mit GILENYA eine schwere Krankheitsverschlimmerung beobachtet. Die Möglichkeit eines erneuten Auftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität sollte berücksichtigt werden.
- Es wurden Krampfanfälle, einschließlich Status epilepticus, berichtet. Ärzte sollten aufmerksam auf Anzeichen von Krampfanfällen achten, insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Grunderkrankungen oder Epilepsie in der Eigen- oder Familienanamnese.
- Ärzte sollten jährlich das Nutzen-/Risiko-Verhältnis der Behandlung mit GILENYA für jeden Patienten, insbesondere bei Kindern, neu beurteilen.
- Ärzte sollten den Patienten/Eltern/Betreuern einen Patienten/Eltern/Betreuer-Ratgeber und eine schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte zur Verfügung stellen.

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten ist insgesamt mit dem bei Erwachsenen vergleichbar, weshalb die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Besonders bei Kindern und Jugendlichen sollten Ärzte auch:

- das Tanner-Stadium bestimmen sowie standardmäßig Größe und Gewicht messen;
- eine kardiovaskuläre Überwachung durchführen;
- Vorsichtsmaßnahmen treffen wenn die erste Dosis verabreicht/ Patienten von einer Dosierung von 0,25 mg auf 0,5 mg täglich wechseln, aufgrund des Potentials für bradykarde Herzrhythmusstörungen;
- die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Depression und Angstzuständen überwachen;
- auf die Bedeutung der Compliance und die Möglichkeit der falschen Anwendung, vor allem in Bezug auf Therapieunterbrechungen und die Notwendigkeit der wiederholten kardiovaskulären Überwachung hinweisen;
- die immunsuppressiven Effekte von Gilenya hervorheben;
- auf einen vollständigen Impfplan vor Therapiebeginn mit Gilenya zu achten;
- eine Anleitung zur Überwachung von Krampfanfällen zur Verfügung stellen.

### **Ratgeber für Patienten/Eltern/Betreuer**

Der Ratgeber für Patienten/Eltern/Betreuer soll die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was ist GILENYA und wie wirkt es;
- Was ist Multiple Sklerose;
- Patienten sollten die Packungsbeilage vor Therapiebeginn sorgfältig durchlesen und diese aufheben, um diese gegebenenfalls nochmals während der Behandlung lesen zu können;
- Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen;
- Patienten sollten ein Baseline-EKG und Blutdruckmessungen vor der Erstgabe von GILENYA erhalten;
- Die Herzfrequenz sollte für 6 Stunden oder länger überwacht werden, 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. Ein EKG sollte ebenso nach 6 Stunden durchgeführt werden und unter Umständen eine weitere Überwachung über Nacht;
- Im Fall einer Behandlungsunterbrechung sollten die Patienten ihren Arzt benachrichtigen, da eine wiederholte Überwachung wie bei Erstgabe erforderlich sein kann, abhängig von der Dauer der Unterbrechung und der Zeit seit dem Beginn der Behandlung mit GILENYA;
- Patienten sollen Symptome einer niedrigen Herzfrequenz (Schwindel, Schwindelanfall, Übelkeit oder Palpitationen) nach Erstgabe von GILENYA unverzüglich 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 folgenden Anzeichen und Symptome einer Infektion während und bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit GILENYA sind unverzüglich an den verordnenden Arzt zu melden:
  - Kopfschmerz, begleitet von einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Übelkeit, Hautausschlag, Gürtelrose und/oder Verwirrtheit oder Krampfanfälle (Anfälle) (können Symptome einer Meningitis und/oder Enzephalitis sein, die entweder durch eine Pilz- oder Virusinfektion verursacht werden);
  - Symptome wie Schwäche, visuelle Veränderungen oder neue/verschlimmerte MS-Symptome (können Symptome einer Progressiven Multifokalen Leukoenzephalopathie [PML] sein).
- Die Notwendigkeit sich einem Krebs-Screening, einschließlich einem Pap-Test und Impfungen gegen HPV-bedingte Krebserkrankungen im Rahmen des Versorgungsstandards zu unterziehen, wird vom verordnenden Arzt beurteilt;



- Jegliche Anzeichen einer Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu zwei Monate nach der Behandlung mit GILENYA sollte unverzüglich an den verordnenden Arzt gemeldet werden.
- GILENYA ist teratogen. Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher sollten:
  - Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig danach von ihrem Arzt über die schwerwiegenden Risiken von GILENYA für den Fötus und über die Kontraindikation für schwangere Frauen und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, aufgeklärt werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
  - einen negativen Schwangerschaftstests vorweisen, bevor Sie mit der GILENYA-Therapie beginnen.
  - 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.
- Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden; eine Überprüfung der Leberfunktion sollte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie mit GILENYA und regelmäßig danach durchgeführt werden, bis 2 Monate nach Beendigung der Behandlung mit GILENYA. Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie eine Gelbfärbung ihrer Haut oder des Weiß ihrer Augen, ungewöhnlich dunklen Urin, Schmerzen in der rechten Magengegend, Müdigkeit, weniger Hunger als gewöhnlich oder unerklärliche Übelkeit und Erbrechen bemerken, da dies Anzeichen einer Leberschädigung sein können.
- Hautkrebserkrankungen wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose unter Behandlung mit GILENYA berichtet. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Hautknötchen (z.B. glänzende, perlenartige Knötchen), Flecken oder offene Wunden bemerken, die nicht innerhalb einiger Wochen abheilen. Symptome von Hautkrebs können unter anderem ein auffälliges Wachstum oder Veränderungen von Hautgewebe (z. B. ungewöhnliche Muttermale) mit Veränderung von Farbe, Form oder Größe im Laufe der Zeit sein.
- Es können Krampfanfälle auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal einen epileptischen Anfall hatten.
- Die Beendigung der Therapie mit Gilenya kann zu verstärkter Wiederkehr der Krankheitsaktivität führen. Ihr Arzt entscheidet, ob und wie Sie nach Beendigung der Therapie mit Gilenya überwacht werden müssen.

### **Besondere Hinweise für Kinder und Jugendliche:**

Das Folgende sollte berücksichtigt werden:

- Ärzte sollen gemäß Versorgungsstandard das Tanner-Stadium bestimmen sowie Körpergröße und Gewicht messen;
- Bei der ersten Dosis und wenn Patienten von der 0,25 mg Tagesdosis auf die 0,5 mg Tagesdosis umgestellt werden, sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden;
- Es ist bekannt, dass Depressionen und Angstzustände bei Patienten mit Multipler Sklerose vermehrt auftreten. Bei pädiatrischen Patienten, die Gilenya erhielten, wurden ebenfalls Depressionen und Angstzustände berichtet;
- Anleitung zur Herzüberwachung;
- Patienten sollten auf die Compliance achten und eine falsche Anwendung vermeiden, vor allem in Bezug auf Therapieunterbrechungen und die Notwendigkeit der wiederholten kardiovaskulären Überwachung;
- Anzeichen und Symptome von Infektionen;
- Überwachung auf Krampfanfälle.

## **Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte:**

Die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte soll die folgenden Kernbotschaften enthalten:

- GILENYA ist während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden kontraindiziert.
- Ärzte beraten über das teratogene Risiko von GILENYA und die erforderlichen Maßnahmen zur Risikominimierung vor Therapiebeginn und regelmäßig danach.
- Patientinnen müssen während der Behandlung mit GILENYA eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Vor Behandlungsbeginn muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und dessen negatives Ergebnis durch einen Arzt bestätigt werden. In geeigneten Intervallen muss der Test wiederholt werden.
- Patienten werden von ihrem Arzt über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung und bis zu 2 Monate nach dem Absetzen informiert.
- Bei Eintritt einer Schwangerschaft werden die Ärzte eine Beratung anbieten und den Ausgang jeder Schwangerschaft beurteilen.
- Während der Behandlung dürfen Frauen nicht schwanger werden. Wenn eine Frau schwanger wird oder schwanger werden möchte, muss GILENYA abgesetzt werden.
- Patienten, die die Behandlung mit Gilenya beendet haben, sollten sofort ihren Arzt informieren, wenn sich ihre Multiple Sklerose verschlechtert.
- Frauen, die während der Schwangerschaft GILENYA eingenommen haben, werden aufgefordert, sich in das Schwangerschaftsregister, das den Ausgang der Schwangerschaft überwacht, aufnehmen zu lassen.

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL FÜR EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,25 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Hartkapseln

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/008      28 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN FÜR EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,25 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

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG MIT BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,25 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Kapsel enthält 0,25 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  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/677/007      7 x 1 Hartkapsel

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

GILENYA 0,25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,25 mg Hartkapseln  
Fingolimod

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**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  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG 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

**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  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

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 UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ÄUSSERE FALTSCHACHTEL FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG 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**

Mehrfachpackung: 84 (3 Packungen zu 28) Hartkapseln.

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHEL DER TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG - 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 Mehrfachpackung. Einzelverkauf unzulässig.

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

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 UNZUGÄNGLICH  
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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GILENYA 0,5 mg  
Fingolimod

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHEL FÜR EINZELPACKUNG MIT BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

**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  
Jede Kapsel im Ganzen schlucken

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH 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  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

**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 0,25 mg Hartkapseln**

**Gilenya 0,5 mg Hartkapseln**

Fingolimod

**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?**

Gilenya enthält den Wirkstoff Fingolimod.

**Wofür wird Gilenya angewendet?**

Gilenya wird zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen (ab einem Alter von 10 Jahren) 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 vor Beginn mit Gilenya das Elektrokardiogramm (EKG) ein verlängertes QT-Intervall zeigt.
- **wenn Sie Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen einnehmen oder kürzlich eingenommen haben**, z. B. Chinidin, Disopyramid, Amiodaron oder Sotalol.
- wenn Sie **schwanger** sind oder **eine Frau im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwendet.**
- **wenn Sie allergisch** gegen Fingolimod oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Gilenya einnehmen.**

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- **wenn Sie schwere Atemprobleme während des Schlafes haben (schwere Schlafapnoe).**
- **wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie ein auffälliges EKG (Elektrokardiogramm) haben.**
- **wenn Sie an Symptomen eines verlangsamten Herzschlages leiden (wie z. B. Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen).**
- **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 Arzneimitteln kontrolliert werden kann.**
- wenn Sie **schwerwiegende Lungenprobleme** oder Raucherhusten haben.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Gilenya einnehmen.**

### Niedrige Herzfrequenz (Bradykardie) und unregelmäßiger Herzschlag

Zu Behandlungsbeginn oder nach Einnahme der ersten Dosis von 0,5 mg beim Wechsel von einer Tagesdosis von 0,25 mg 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 Wirkungen schwerwiegend 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. Während dieses Zeitraums sind in der Regel keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf den Herzschlag zu erwarten.

Ihr Arzt wird Sie darum bitten, nach der ersten Einnahme von Gilenya oder nach Einnahme der ersten Dosis von 0,5 mg beim Wechsel von einer Tagesdosis von 0,25 mg 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 sechsständigen Überwachung durchgeführt werden. Es kann sein, dass Ihr Arzt während der 6 Stunden Ihr Herz mittels EKG kontinuierlich überwacht. Wenn Sie nach der sechsständigen 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 Arzneimittel 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, Gürtelrose oder Kopfschmerzen haben, die mit einem steifen Nacken, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Ausschlag und/oder Verwirrtheit oder Krampfanfällen einhergehen (dies können Symptome einer Meningitis und/oder Enzephalitis sein, die durch eine Pilzinfektion oder Herpes-Virusinfektion verursacht werden können), 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. Ihr Arzt wird eine MRT-Untersuchung in Betracht ziehen, um diesen Zustand zu beurteilen und darüber zu entscheiden, ob Sie die Einnahme von Gilenya beenden müssen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Gilenya wurden Infektionen mit humanem Papillomavirus (HPV), einschließlich Papillom, Dysplasie, Warzen und HPV-bedingte Krebserkrankungen berichtet. Ihr Arzt kann Ihnen daher Krebsvorsorgeuntersuchungen und eine Impfung gegen humanes Papillomavirus empfehlen. Wenn Sie eine Frau sind, wird Ihr Arzt Ihnen auch ein HPV-Vorsorge-Screening empfehlen.

### 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 (braun gefärbt), Schmerzen im rechten Magenbereich (Bauch), Müdigkeit, oder unerklärliche Übelkeit und Erbrechen auftreten oder Sie sich weniger hungrig als gewöhnlich fühlen, **benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.**

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

Vor, während und nach der Behandlung 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, Verwirrtheit, 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.

### Krebserkrankungen

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.

Bei mit Gilenya behandelten MS-Patienten wurde über eine Krebsart des Lymphsystems (Lymphom) berichtet.

### 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.

### Ungewöhnliche Gehirnläsionen in Verbindung mit einem MS-Schub

Bei mit Gilenya behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen ungewöhnlich große Gehirnläsionen in Verbindung mit einem MS-Schub berichtet. Bei einem schweren Schub wird Ihr Arzt erwägen, ein MRT durchzuführen, um den Zustand zu beurteilen und er wird entscheiden, ob es notwendig ist, dass Sie Gilenya absetzen.

### Umstellung von anderen Behandlungen auf Gilenya

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.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn Gilenya während der Schwangerschaft eingenommen wird, kann es das ungeborene Baby schädigen. Bevor Sie mit der Einnahme von Gilenya beginnen, wird Ihr Arzt Sie über das Risiko aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Ihr Arzt wird Ihnen eine Karte geben, die Ihnen erklärt, weshalb Sie während der Behandlung mit Gilenya nicht schwanger werden sollten. Die Karte erklärt außerdem, was Sie tun sollten, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Gilenya zu vermeiden. Sie müssen während der Behandlung und für 2 Monate nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### Verschlechterung der MS nach Beendigung der Behandlung mit Gilenya

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

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass sich Ihre MS verschlechtert hat, nachdem Sie die Behandlung mit Gilenya beendet haben. Die Verschlechterung Ihrer MS kann schwerwiegend sein (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Gilenya abbrechen“ in Abschnitt 3 und auch Abschnitt 4 „Mögliche Nebenwirkungen“).

### **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 unter 10 Jahren bestimmt, da es bei MS-Patienten dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Die oben aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Kinder und Jugendliche. Die folgenden Informationen sind besonders wichtig für Kinder und Jugendliche sowie ihre Betreuungspersonen:

- Bevor Sie mit der Einnahme von Gilenya beginnen, überprüft Ihr Arzt Ihren Impfstatus. Wenn Sie bestimmte Impfungen noch nicht hatten, kann es notwendig sein, dass Sie diese Impfungen erhalten, bevor die Therapie mit Gilenya begonnen werden kann.
- Wenn Sie Gilenya das erste Mal einnehmen oder wenn Sie von einer Tagesdosis von 0,25 mg zu einer Tagesdosis von 0,5 mg wechseln, überwacht Ihr Arzt Ihre Herzfrequenz und Ihren Herzschlag (siehe „Niedrige Herzfrequenz (Bradykardie) und unregelmäßiger Herzschlag“ oben).
- Wenn während der Einnahme von Gilenya Krampfanfälle bei Ihnen auftreten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Wenn Sie an Depressionen oder Angstzuständen leiden oder wenn Sie während der Einnahme von Gilenya depressiv oder ängstlich werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Sie müssen dann eventuell enghmaschiger überwacht werden.

### 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. Sie dürfen Gilenya nicht anwenden, wenn Sie ein derartiges Arzneimittel einnehmen, da es die Wirkung auf den unregelmäßigen Herzschlag verstärken könnte (siehe auch „Gilenya darf nicht eingenommen werden“).
- **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**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft, wenn Sie beabsichtigen schwanger zu werden oder wenn Sie schwanger werden könnten und keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, dürfen Sie Gilenya nicht einnehmen. Wenn Gilenya während der Schwangerschaft eingenommen wird, besteht das Risiko, dass das ungeborene Baby geschädigt wird. Die Rate der angeborenen Missbildungen, die bei Babies beobachtet wurden, die während der Schwangerschaft Gilenya ausgesetzt waren, ist etwa doppelt so hoch wie die Rate in der Allgemeinbevölkerung (in der die Rate angeborener Missbildungen etwa 2-3% beträgt). Die am häufigsten gemeldeten Missbildungen sind Fehlbildungen des Herzens, der Nieren und des Muskel-Skelett-Systems.

Daher, wenn Sie im gebärfähigen Alter sind:

- wird Ihr Arzt Sie vor Behandlungsbeginn mit Gilenya über das Risiko für das ungeborene Baby aufklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind

und

- Sie müssen während der Behandlung mit Gilenya und zwei Monate nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Karte geben, die erklärt, warum Sie während Sie mit Gilenya behandelt werden, nicht schwanger werden sollten.

**Wenn Sie während der Behandlung mit Gilenya schwanger werden, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.** Ihr Arzt wird entscheiden, die Behandlung abzubrechen (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Gilenya abbrechen“ im Abschnitt 3 und auch Abschnitt 4 „Mögliche Nebenwirkungen“). Es werden spezielle vorgeburtliche Untersuchungen durchgeführt.

### Stillzeit

**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.

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

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Ihre Erkrankung das sichere Führen von Fahrzeugen, auch eines Fahrrades, 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 empfohlene Dosis beträgt:

**Erwachsene:**

**Die Dosis beträgt eine 0,5 mg Kapsel pro Tag.**

**Kinder und Jugendliche (ab dem Alter von 10 Jahren):**

**Die Dosis hängt vom Körpergewicht ab:**

- *Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht bis zu 40 kg:* eine 0,25 mg Kapsel pro Tag.
- *Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht über 40 kg:* eine 0,5 mg Kapsel pro Tag.

Kinder und Jugendliche, die mit einer 0,25 mg Kapsel pro Tag beginnen und später ein stabiles Körpergewicht von über 40 kg erreichen, werden von Ihrem Arzt angewiesen, auf eine 0,5 mg Kapsel pro Tag zu wechseln. In diesem Fall wird empfohlen, die Beobachtungsphase wie bei der ersten Dosis zu wiederholen.

Sie dürfen die empfohlene Dosis nicht überschreiten.

Gilenya ist zum Einnehmen bestimmt.

Nehmen Sie Gilenya einmal täglich mit einem Glas Wasser ein. Die Gilenya-Kapseln sollten immer im Ganzen geschluckt werden, ohne sie zu öffnen. 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.

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 nicht die doppelte Menge 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 die Auswirkung auf die Herzfrequenz, die 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. Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass sich Ihre MS verschlechtert hat nachdem Sie die Behandlung mit Gilenya abgesetzt haben. Die Verschlechterung Ihrer MS kann schwerwiegend sein.

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.
- Es ist bekannt, dass Depressionen und Angstzustände bei Patienten mit Multipler Sklerose vermehrt auftreten. Bei Kindern und Jugendlichen, die Gilenya erhielten, wurden ebenfalls Depressionen und Angstzustände berichtet.
- Gewichtsverlust

##### **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, verschwommenem 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.
- Krampfanfälle (bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen).

##### **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.
- Anzeichen einer Lebererkrankung (einschließlich Leberversagen), wie Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weiß Ihrer Augen (Gelbsucht), Übelkeit oder Erbrechen, Schmerzen im rechten Magenbereich (Bauch), dunkler Urin (braun gefärbt), sich weniger hungrig fühlen als gewöhnlich, Müdigkeit und abnorme Leberfunktionstests. In sehr wenigen Fällen kann ein Leberversagen zu einer Lebertransplantation führen.
- 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 eines Merkelzellkarzinoms sind fleischfarbene oder bläulich-rote, schmerzlose Knötchen, oft im Gesicht, auf dem Kopf oder Hals. Ein Merkelzellkarzinom kann auch als festes schmerzloses Knötchen oder Wucherung auftreten. Langzeit-Exposition gegenüber der Sonne und ein schwaches Immunsystem können das Risiko der Entwicklung eines Merkelzellkarzinom beeinflussen.
- Nach Beendigung der Behandlung mit Gilenya können die MS-Symptome zurückkehren und sie können schlimmer werden, als sie vor oder während der Behandlung waren.
- Autoimmune Form der Anämie (verminderte Menge an roten Blutkörperchen), bei der rote Blutkörperchen zerstört werden (autoimmunhämolytische Anämie).

**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)
- Muskelschmerzen
- Gelenkschmerzen

**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)

- 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 dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Packung beschädigt ist oder Zeichen von Manipulation aufweist.

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.

#### Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

- Jede Kapsel enthält 0,25 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Kapselinhalt:* Mannitol (Ph.Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.), Hydroxypropylbetadex, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
*Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
*Drucktinte:* Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527).

#### Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

- Jede Kapsel enthält 0,5 mg Fingolimod (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Kapselinhalt:* Mannitol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
*Kapselhülle:* Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
*Drucktinte:* Schellack (E904), Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butan-1-ol, Propylenglycol (E1520), gereinigtes Wasser, konzentrierte Ammoniak-Lösung (E527), 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 0,25 mg Hartkapseln haben ein elfenbein-opakes Kapseloberteil und -unterteil. Das Kapseloberteil ist in schwarzer Farbe mit der Aufschrift „FTY 0,25mg“ bedruckt, und auf dem Kapselunterteil ist ein schwarzer radialer Streifen aufgedruckt.

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 0,25 mg Kapseln sind in Packungen mit 7 oder 28 Kapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Gilenya 0,5 mg Kapseln sind in Packungen mit 7, 28 oder 98 Kapseln oder in Mehrfachpackungen mit 84 Kapseln (3 Packungen zu je 28 Kapseln) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Deutschland

**Lek Pharmaceuticals d.d.**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slowenien

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**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
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.  
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 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
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

**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**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

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

**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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
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.