

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gilenya 0,25 mg harde capsules

Gilenya 0,5 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Gilenya 0,25 mg harde capsules

Elke 0,25 mg capsule bevat 0,25 mg fingolimod (als hydrochloride).

Gilenya 0,5 mg harde capsules

Elke 0,5 mg harde capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

Gilenya 0,25 mg harde capsules

Capsule van 16 mm met ivoorkleurig ondoorzichtig kapje en romp, met zwarte opdruk 'FTY 0.25mg' op het kapje en zwarte band rondom de romp.

Gilenya 0,5 mg harde capsules

Capsule van 16 mm met glanzend geel ondoorzichtig kapje en witte ondoorzichtige romp; zwarte opdruk met 'FTY0.5 mg' op het kapje en twee gele ringen rondom de romp.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Gilenya is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose in de volgende groepen van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder:

- Patiënten met zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel (voor uitzonderingen en informatie over de wash-outperiodes zie rubriek 4.4 en 5.1).
- of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring op het gebied van multiple sclerose.

## Dosering

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis van fingolimod één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.

Bij kinderen (10 jaar of ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- Kinderen met een lichaamsgewicht  $\leq$  40 kg: één 0,25 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.
- Kinderen met een lichaamsgewicht  $>$  40 kg: één 0,5 mg capsule, eenmaal daags oraal in te nemen.

Kinderen die starten met de 0,25 mg capsules en vervolgens een stabiel lichaamsgewicht bereiken van boven de 40 kg, moeten overschakelen op de 0,5 mg capsules.

Wanneer overgeschakeld wordt van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag, wordt aanbevolen om dezelfde eerstedosismonitoring als bij de start van de behandeling te herhalen.

Dezelfde eerstedosismonitoring als bij de start van de behandeling wordt aanbevolen wanneer de behandeling is onderbroken voor:

- 1 dag of meer gedurende de eerste 2 weken van de behandeling.
- meer dan 7 dagen tijdens week 3 en 4 van de behandeling.
- meer dan 2 weken na een maand van behandeling.

Als de onderbreking van de behandeling van kortere duur is dan het bovenstaande moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis zoals gepland (zie rubriek 4.4).

## Speciale populaties

### Ouderen

Gilenya dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

### Nierfunctiestoornis

Fingolimod werd in de belangrijkste multiple sclerose studies niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Gebaseerd op klinisch-farmacologische studies is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis.

### Leverfunctiestoornis

Gilenya mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3). Alhoewel er geen aanpassing van de dosis nodig is bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden bij het initiëren van de behandeling bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fingolimod bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 12 jaar (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

## Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor oraal gebruik.

Gilenya kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

De capsules moeten altijd in zijn geheel doorgeslikt worden, zonder deze te openen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Immunodeficiëntiesyndroom.
- Patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties, waaronder immunogecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immunogecompromitteerd zijn door eerdere behandelingen).
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose).
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).
- Patiënten die in de voorgaande 6 maanden myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hartfalen hebben gehad (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met ernstige hartaritmieën die behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III antiaritmica (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, of sick sinus syndroom bij patiënten die geen pacemaker dragen (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met een QTc-interval-uitgangswaarde  $\geq 500$  msec (zie rubriek 4.4).
- Tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Bradyaritmie

Het initiëren van de behandeling resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan tevens geassocieerd worden met een vertraging van de atrioventriculaire geleiding, inclusief het optreden van geïsoleerde meldingen van voorbijgaande complete AV-blok die spontaan verdwijnt (zie rubriek 4.8 en 5.1).

De daling van de hartslag start binnen het uur na de eerste dosis en is maximaal binnen 6 uur. Dit post-dosis effect persisteert gedurende de volgende dagen, maar meestal in een mindere mate en normaal gesproken afnemend in de volgende weken. Bij voortzetting van de toediening keert de gemiddelde hartslag binnen een maand terug richting de uitgangswaarde. Echter, bij individuele patiënten kan het zijn dat de hartslag niet terugkeert naar de uitgangswaarde tegen het einde van de eerste maand. Geleidingsstoornissen waren typisch van voorbijgaande aard en asymptomatisch. Deze vereisten gewoonlijk geen behandeling en verdwenen binnen de eerste 24 uur behandeling. Indien nodig kan de door fingolimod geïnduceerde daling van de hartslag worden tegengegaan door parenterale doseringen van atropine of isoprenaline.

Bij alle patiënten dient een ECG te worden afgenomen en de bloeddruk te worden gemeten vóór en 6 uur na de eerste dosis van Gilenya. Alle patiënten dienen gedurende een periode van 6 uur te worden gemonitord, met om het uur meting van hartslag en bloeddruk, op verschijnselen en klachten van bradycardie. Continue (real time) ECG-monitoring wordt aanbevolen tijdens deze periode van 6 uur.

Dezelfde voorzorgen als voor de eerstedosismonitoring worden aanbevolen wanneer patiënten overschakelen van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag.

Indien zich na gebruik bradyaritmie-gerelateerde symptomen voordoen, dient passende klinische behandeling te worden geïnitieerd en dient de monitoring te worden voortgezet totdat de symptomen zijn verdwenen. Indien een patiënt farmacologische interventie nodig heeft tijdens monitoring van de eerste dosis, dient de patiënt gedurende de nacht te worden gemonitord in een ziekenhuis en de eerstedosismonitoring dient te worden herhaald na de tweede dosis van Gilenya.

Als de hartslag na 6 uur het laagste is sinds de eerste dosis werd toegediend (wat suggereert dat het maximale farmacodynamische effect op het hart misschien nog niet manifest is), dient de monitoring te worden verlengd met ten minste 2 uur en tot de hartslag weer toeneemt. Bovendien, als na 6 uur de hartslag < 45 slagen per minuut is bij volwassenen, < 55 slagen per minuut bij kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 tot 12 jaar, of het ECG een nieuw geval van tweedegraads of hogere graad AV-blok laat zien of een QTc-interval  $\geq 500$  msec, dient verlengde monitoring (ten minste monitoring gedurende de nacht) te worden uitgevoerd tot de bevindingen zijn verdwenen. Het optreden op elk moment van derdegraads AV-blok moet ook leiden tot uitgebreide monitoring (ten minste monitoring gedurende de nacht).

De effecten op de hartslag en atrioventriculaire geleiding kunnen weer optreden bij het opnieuw beginnen van de behandeling met fingolimod, afhankelijk van de duur van de onderbreking en de tijd sinds de start van de behandeling. Dezelfde eerstedosismonitoring als bij de start van de behandeling wordt aanbevolen wanneer de behandeling is onderbroken (zie rubriek 4.2).

Zeer zeldzame gevallen van T-golf inversie zijn gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met fingolimod. In geval van T-golf inversie moet de voorschrijver er zeker van zijn dat er geen verschijnselen of klachten geassocieerd met myocardiale ischemie zijn. Als myocardiale ischemie wordt vermoed, wordt het aanbevolen om een cardioloog te raadplegen.

Vanwege het risico op ernstige ritmestoornissen of significante bradycardie dient Gilenya niet te worden gebruikt bij patiënten met sinoatriaal blok, een ziektegeschiedenis met symptomatische bradycardie, terugkerende syncope of hartstilstand, of bij patiënten met significante QT-verlenging (QTc > 470 msec [volwassen vrouwen], QTc > 460 msec [meisjes] of > 450 msec [volwassen mannen en jongens]), ongecontroleerde hypertensie of ernstige slaapapneu (zie ook rubriek 4.3). Bij deze patiënten dient de behandeling met Gilenya alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en advies van een cardioloog dient te worden gezocht vóór de start van de behandeling om de meest geschikte monitoring vast te stellen. Verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen voor het starten van de behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Fingolimod is niet onderzocht bij patiënten met aritmieën, die behandeling vereisen met klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) antiaritmica. Klasse Ia en klasse III antiaritmica werden gerelateerd aan gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie (zie rubriek 4.3).

De ervaring met Gilenya is beperkt bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met bètablokkers, hartslagverlagende calciumantagonisten (zoals verapamil of diltiazem), of andere stoffen die de hartslag (bijv. ivabradine, digoxine, anticholinesterasen of pilocarpine) kunnen verlagen. Aangezien start van behandeling met fingolimod ook wordt geassocieerd met verlaging van de hartslag (zie ook rubriek 4.8, Bradyaritmie), kan gelijktijdig gebruik van deze stoffen bij de start van de behandeling gepaard gaan met ernstige bradycardie en hartblok. Vanwege het mogelijke additieve effect op de hartslag dient behandeling met Gilenya niet te worden gestart bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met deze stoffen (zie ook rubriek 4.5). Bij deze patiënten dient de behandeling met Gilenya alleen te worden overwogen indien de verwachte voordelen opwegen tegen de potentiële risico's. Als behandeling met Gilenya wordt overwogen, dient vóór de start van de behandeling advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende het overschakelen op geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen. Als de hartslagverlagende behandeling niet kan worden gestopt, dient advies van een cardioloog te worden gezocht om de geschikte eerstedosismonitoring vast te stellen; verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.5).

## QT-interval

Bij een grondige studie naar het QT-interval van doses 1,25 of 2,5 mg fingolimod bij steady-state, wanneer een negatief chronotroop effect van fingolimod nog steeds aanwezig was, resulteerde fingolimod behandeling in een verlenging van QTcI, met de bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval (BI)  $\leq 13,0$  ms. Er is geen dosis- of blootstelling-respons relatie tussen fingolimod en QTcI verlenging. Behandeling met fingolimod is niet geassocieerd met een eenduidig signaal van een verhoogde incidentie van QTcI uitschieters, noch absoluut noch als verandering ten opzichte van de uitgangswaarde.

De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend. In het multiple sclerose onderzoek werden klinisch relevante effecten op de verlenging van het QTc-interval niet waargenomen, maar patiënten met risico op verlenging van het QTc-interval werden niet opgenomen in klinische studies.

Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen kunnen beter vermeden worden bij patiënten met relevante risicofactoren, bijvoorbeeld, hypokaliëmie of aangeboren QT-verlenging.

## Immunosuppressieve effecten

Fingolimod heeft een immunosuppressief effect, waardoor patiënten een verhoogd risico hebben op zowel infecties, waaronder opportunistische infecties die fataal kunnen zijn, als het ontwikkelen van lymfomen en andere tumoren, vooral die van de huid. Artsen dienen patiënten nauwgezet te monitoren, vooral diegene met andere aandoeningen of bekende risicofactoren, zoals eerdere behandeling met immunosuppressiva. Als dit risico vermoed wordt, moet de arts per geval overwegen of de behandeling gestaakt moet worden (zie ook rubriek 4.4 'Infecties' en 'Huidtumoren' en rubriek 4.8 'Lymfomen').

## Infecties

Een essentieel farmacodynamisch effect van fingolimod is een dosis-afhankelijke afname van het aantal perifere lymfocyten tot 20-30% van de uitgangswaarden. Dit is het gevolg van de reversibele isolatie van lymfocyten in het lymfeweefsel (zie rubriek 5.1).

Vóór de start van de behandeling met Gilenya, moet een recent compleet bloedbeeld (CBC) (d.w.z. van de laatste 6 maanden of na het stopzetten van een eerdere behandeling) beschikbaar zijn. Periodiek bepalen van het CBC wordt ook aanbevolen tijdens de behandeling, op maand 3 en minstens jaarlijks daarna, en in geval van verschijnselen van infectie. Het absolute aantal lymfocyten  $< 0,2 \times 10^9/l$ , indien bevestigd, moet leiden tot onderbreking van de behandeling totdat herstel is opgetreden, omdat in klinische studies de behandeling van patiënten met fingolimod onderbroken werd bij het absolute aantal lymfocyten  $< 0,2 \times 10^9/l$ .

Start van de behandeling met Gilenya dient uitgesteld te worden bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen.

De effecten van Gilenya op het immuunsysteem kunnen het risico op infecties verhogen, met inbegrip van opportunistische infecties (zie rubriek 4.8). Doeltreffende diagnostische en therapeutische strategieën dienen te worden aangewend bij patiënten met symptomen van infectie tijdens de behandeling. Bij het beoordelen van een patiënt bij wie een mogelijk ernstige infectie wordt vermoed, dient doorverwijzing naar een arts met ervaring in het behandelen van infecties te worden overwogen. Tijdens behandeling dienen patiënten voorgelicht te worden om symptomen van infectie direct te melden aan hun arts.

Onderbreking van de behandeling met Gilenya moet worden overwogen als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt en de afweging van de voor- en nadelen zal gemaakt moeten worden vóór het opnieuw starten met de behandeling.

Eliminatie van fingolimod na staken van de behandeling kan tot twee maanden duren en gedurende deze periode dient men daarom waakzaam te blijven op infecties. Patiënten dienen voorgelicht te worden om symptomen van infectie te melden tot 2 maanden na het staken van fingolimod.

#### Herpesvirusinfectie

Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen zijn op elk moment tijdens de behandeling met Gilenya opgetreden. Als herpes encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis optreden, moet Gilenya worden stopgezet en moet een geschikte behandeling voor de desbetreffende infectie worden toegediend.

Voorafgaand aan de behandeling met Gilenya dienen patiënten te worden beoordeeld op hun immuniteit tegen varicella (waterpokken). Het wordt aanbevolen dat patiënten zonder een door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis van waterpokken of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatie met het varicellavaccin, getest worden op antilichamen tegen het varicellazostervirus (VZV) vóór aanvang van de behandeling met fingolimod. Een volledige vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten met het varicellavaccin wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Gilenya (zie rubriek 4.8). Aanvang van de behandeling met fingolimod dient 1 maand uitgesteld te worden om een volledig effect van de vaccinatie te verzekeren.

#### Cryptokokkenmeningitis

Gevalen van cryptokokkenmeningitis (een schimmelinfectie), soms fataal, zijn gemeld in de postmarketingsetting na ongeveer 2-3 jaar behandeling; een exact verband met de behandelingsduur is echter niet bekend (zie rubriek 4.8). Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij cryptokokkenmeningitis (bijv. hoofdpijn vergezeld van mentale veranderingen zoals verwarring, hallucinaties en/of persoonlijkheidsveranderingen) moeten onmiddellijk diagnostisch worden onderzocht. Als cryptokokkenmeningitis wordt vastgesteld, moet fingolimod gestaakt worden en gepaste behandeling opgestart worden. Een multidisciplinair consult (met andere woorden: een specialist op het gebied van infectieziekten) moet worden verricht indien het herstarten met fingolimod gerechtvaardigd is.

#### Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod sinds de goedkeuring van de handelsvergunning (zie rubriek 4.8). PML is een opportunistische infectie veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV) die fataal kan zijn of kan leiden tot ernstige invaliditeit. Gevalen van PML zijn voorgekomen na ongeveer 2-3 jaar behandeling met een monotherapie zonder voorgaande blootstelling aan natalizumab. Hoewel het geschatte risico toeneemt met de cumulatieve blootstelling in de loop van de tijd, is een exact verband met de behandelingsduur niet bekend. Daarnaast zijn er PML-gevallen voorgekomen bij patiënten die eerder behandeld werden met natalizumab, waarvan bekend is dat er een verband is met PML. PML kan alleen voorkomen in de aanwezigheid van een JCV-infectie. Als onderzoek naar JCV wordt gedaan, moet in overweging worden genomen dat de invloed van lymfopenie op de nauwkeurigheid van anti-JCV antilichaamonderzoek niet is bestudeerd bij patiënten die behandeld werden met fingolimod. Verder moet worden opgemerkt dat een negatief anti-JCV antilichaamonderzoek de mogelijkheid op een daaropvolgende JCV-infectie niet uitsluit. Voordat de behandeling met fingolimod wordt gestart moet er een MRI van de uitgangssituatie beschikbaar zijn (meestal binnen 3 maanden) als referentie. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voor de klinische tekenen en symptomen. Tijdens routine MRI-onderzoek (in overeenkomst met nationale en lokale aanbevelingen) moeten artsen letten op PML-suggestieve laesies. Een MRI-scan kan worden overwogen als onderdeel van een verhoogde waakzaamheid bij patiënten met een verhoogd risico op PML. Gevalen van asymptomatische PML gebaseerd op MRI-bevindingen en positieve JCV DNA in het cerebrospinaal vocht werden gemeld bij patiënten behandeld met fingolimod. Als er verdenking is op PML, dan moet er direct een MRI worden gemaakt om de diagnose te kunnen stellen en de behandeling met fingolimod dient te worden gestopt totdat PML is uitgesloten.

### Humaanpapillomavirus-infectie

Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en aan HPV gerelateerde kanker, is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). Vanwege de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient vaccinatie tegen HPV overwogen te worden voorafgaand aan de start van de behandeling met fingolimod, rekening houdend met aanbevelingen voor vaccinatie. Controle op kanker, inclusief Pap-test, wordt aanbevolen volgens de standaardbehandeling.

### Macula-oedeem

Macula-oedeem met of zonder visuele symptomen is gemeld bij 0,5% van de patiënten die met 0,5 mg fingolimod behandeld werden; dit trad meestal op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling (zie rubriek 4.8). Daarom wordt 3-4 maanden na de start van de behandeling een oogheelkundig onderzoek aanbevolen. Onderzoek van de oogfundus, inclusief macula, dient te worden verricht wanneer patiënten visusstoornissen rapporteren gedurende de behandeling.

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Fingolimod is niet onderzocht bij multiple sclerose patiënten met diabetes mellitus. Multiple sclerose patiënten met diabetes mellitus of een voorgeschiedenis van uveïtis worden aangeraden een oogheelkundig onderzoek te ondergaan vóór aanvang van de behandeling en daarna vervolgonderzoeken tijdens de behandeling.

Voortzetting van de behandeling bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Het wordt aanbevolen de behandeling met Gilenya te staken als een patiënt macula-oedeem ontwikkelt. Bij de beslissing om de behandeling al dan niet te herstarten na het verdwijnen van de macula-oedeem, dienen de mogelijke voor- en nadelen voor de individuele patiënt meegewogen te worden.

### Leverschade

Verhoging van leverenzymen, in het bijzonder van alanine-aminotransferase (ALT), maar ook van gamma-glutamyltransferase (GGT) en aspartaattransaminase (AST), is gemeld bij multiple sclerose patiënten behandeld met fingolimod. Er zijn ook enkele gevallen gemeld van acuut leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was en gevallen van klinisch significante leverschade. Tekenen van leverschade, waaronder duidelijk verhoogde leverenzymen in het serum en verhoogd totaal bilirubine, traden al bij tien dagen na de eerste dosis op en zijn ook gemeld na langdurig gebruik. In klinische studies traden verhogingen van ALT op van 3-maal de ULN (upper limit of normal) of groter bij 8,0% van de volwassen patiënten die met 0,5 mg fingolimod werden behandeld in vergelijking met 1,9% van de patiënten op placebo. Verhogingen van 5-maal de ULN traden op bij 1,8% van de patiënten op fingolimod en bij 0,9% van de patiënten op placebo. In klinische studies werd fingolimod gestaakt als de verhoging groter was dan 5-maal de ULN. Bij enkele patiënten trad opnieuw een verhoging van de levertransaminases op bij hernieuwde blootstelling, wat een verband met fingolimod ondersteunt. In klinische studies traden transaminaseverhogingen op enig moment op gedurende de behandeling, hoewel het merendeel optrad gedurende de eerste 12 maanden. Serumtransaminasewaarden keerden terug naar normaalwaarden binnen ongeveer 2 maanden na staken van de fingolimod behandeling.

Fingolimod is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverschade (Child-Pugh klasse C) en dient niet te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

In verband met de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient het starten van de behandeling uitgesteld te worden bij patiënten met actieve virale hepatitis totdat deze is verdwenen.



Recente (d.w.z. van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn voor het starten van de behandeling. In afwezigheid van klinische symptomen moeten de levertransaminasen en serumbilirubine worden gecontroleerd op maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de therapie en daarna periodiek tot 2 maanden na stopzetting van Gilenya. Als de levertransaminasen groter zijn dan 3-maal maar kleiner dan 5-maal de ULN zonder verhoging van het serumbilirubine, moet bij afwezigheid van klinische symptomen vaker een controle worden uitgevoerd, waaronder een serumbilirubine- en alkalische fosfatase (AF)-meting om te bepalen of verdere verhogingen optreden en om te achterhalen of er een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis aanwezig is. Als de levertransaminasen minstens 5-maal de ULN of minstens 3-maal de ULN zijn, geassocieerd met een verhoging van serumbilirubine, moet Gilenya worden stopgezet. De levercontrole moet worden voortgezet. Als de serumwaarden weer zijn genormaliseerd (inclusief als een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis wordt ontdekt), kan Gilenya opnieuw worden gestart op basis van een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor de patiënt.

Bij patiënten die symptomen ontwikkelen die duiden op een gestoorde leverfunctie, zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine, dienen de leverenzymen en bilirubine onmiddellijk gecontroleerd te worden en de behandeling gestaakt te worden als er een aanzienlijke leverschade wordt bevestigd. De behandeling mag niet worden hervat tenzij een aannemelijke alternatieve oorzaak voor de tekenen en symptomen van leverschade kan worden vastgesteld.

Hoewel er geen data beschikbaar zijn waaruit geconcludeerd kan worden dat bij patiënten met een bestaande leveraandoening sprake is van een verhoogd risico op het ontwikkelen van verhoogde leverfuncties bij gebruik van Gilenya, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Gilenya bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante leveraandoening.

#### Effecten op de bloeddruk

Patiënten met hypertensie die ondanks medicatie niet onder controle is, waren uitgesloten van deelname aan pre-marketing klinische studies. Speciale zorg is geïndiceerd als patiënten met hypertensie die niet onder controle is worden behandeld met Gilenya.

In klinische studies bij MS hadden de patiënten die werden behandeld met 0,5 mg fingolimod een gemiddelde toename van ongeveer 3 mmHg in systolische bloeddruk en ongeveer 1 mmHg in diastolische bloeddruk, voor het eerst waargenomen ongeveer 1 maand na aanvang van de behandeling en persisterend bij voortgezette behandeling. In de twee jaar durende placebogecontroleerde studie werd hypertensie bij 6,5% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod gerapporteerd als bijwerking en bij 3,3% van de patiënten op placebo. Daarom dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling.

#### Respiratoire effecten

Kleine dosisafhankelijke afnames van de waarden van het forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) en de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij fingolimod-behandeling in maand 1, waarna deze stabiel bleven. Gilenya dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige respiratoire aandoeningen, pulmonale fibrose en COPD (chronic obstructive pulmonary disease) (zie rubriek 4.8).

#### Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom

Zeldzame gevallen van posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) zijn gemeld bij doses van 0,5 mg in klinische studies en tijdens postmarketing (zie rubriek 4.8). Gemelde klachten omvatten het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, misselijkheid, braken, veranderde geestelijke gesteldheid, visuele stoornissen en toevallen. Klachten van PRES zijn gewoonlijk reversibel, maar kunnen zich ontwikkelen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding. Vertraging in diagnose en behandeling kan leiden tot blijvende neurologische restverschijnselen. Als PRES wordt vermoed, moet Gilenya worden gestaakt.

### Eerdere behandeling met immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Er zijn geen studies uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van fingolimod te evalueren bij het overschakelen van patiënten van behandeling met teriflunomide, dimethylfumaraat of alemtuzumab op Gilenya. Bij het overschakelen van patiënten van een andere ziektemodificerende behandeling op Gilenya, moet rekening worden gehouden met de eliminatiehalfwaardetijd en het werkingsmechanisme van de andere therapie om een additief immuuneffect te voorkomen en tegelijkertijd het risico van ziektereactivering te minimaliseren. Een CBC wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van Gilenya, om ervoor te zorgen dat de immuunsysteemeffecten van de eerdere therapie (d.w.z. cytopenie) zijn verdwenen.

Normaal gesproken kan men direct na het stopzetten van interferon of glatirameeracetaat starten met Gilenya.

Voor dimethylfumaraat moet de wash-outperiode voldoende zijn om de CBC te laten herstellen voordat de behandeling met Gilenya wordt gestart.

Vanwege de lange eliminatiehalfwaardetijd van natalizumab, duurt de eliminatie normaal gesproken tot 2-3 maanden na stopzetten. Teriflunomide wordt ook traag uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure kan de klaring van teriflunomide uit het plasma van enkele maanden tot 2 jaar duren. Een versnelde procedure voor eliminatie, zoals omschreven in de samenvatting van de productkenmerken van teriflunomide, wordt aanbevolen, of als alternatief, mag de wash-outperiode niet korter zijn dan 3,5 maand. Voorzichtigheid met betrekking tot mogelijk gelijktijdige immuuneffecten is nodig bij het overschakelen van patiënten van natalizumab of teriflunomide op Gilenya.

Alemtuzumab heeft diepgaande en langdurige immunosuppressieve effecten. Aangezien de werkelijke duur van deze effecten onbekend is, wordt starten van de behandeling met Gilenya na alemtuzumab niet aanbevolen, tenzij de voordelen van een dergelijke behandeling duidelijk opwegen tegen de risico's voor de individuele patiënt.

Een besluit tot langdurige, gelijktijdige behandeling met corticosteroiden moet na zorgvuldige overweging worden genomen.

### Gelijktijdige toediening met krachtige CYP450-inductoren

De combinatie van fingolimod met krachtige CYP450-inductoren dient met voorzichtigheid te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Maligniteiten

#### Huidmaligniteiten

Basaalcelcarcinoom (BCC) en andere huidtumoren, waaronder maligne melanoom, plaveiselcelcarcinoom, Kaposi-sarcoom en Merkelcel-carcinoom, zijn gemeld bij patiënten die Gilenya hebben gekregen (zie rubriek 4.8). Waakzaamheid voor huidlaesies is geboden en een medische beoordeling van de huid wordt aanbevolen bij aanvang en vervolgens om de 6 tot 12 maanden, rekening houdend met het klinisch oordeel. De patiënten moet worden doorverwezen naar een dermatoloog bij het ontdekken van verdachte laesies.

Vanwege het potentiële risico van kwaadaardige huidtumoren, moeten patiënten die behandeld worden met fingolimod worden gewaarschuwd om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten moeten geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

### Lymfomen

Er zijn gevallen geweest van lymfoom in zowel klinische onderzoeken als in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.8). De gemelde gevallen waren heterogeen van aard, voornamelijk non-Hodgkin-lymfoom, inclusief B-cel- en T-cel-lymfomen. Gevallen van huid T-cellymfoom (mycosis fungoides) zijn waargenomen. Een fataal geval van Epstein-Barr-virus (EBV)-positief B-cellymfoom is ook waargenomen. Als lymfoom wordt vermoed, moet de behandeling worden stopgezet.

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico voor de foetus is fingolimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten vóór aanvang van de behandeling worden geïnformeerd over dit risico voor de foetus en een negatief zwangerschapstestresultaat hebben. Zij moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6 en de informatie in het Artseninformatiepakket).

### Tumefactieve laesies

Zeldzame gevallen van tumefactieve laesies geassocieerd met MS exacerbaties (relapses, schubs, opstoten) werden gerapporteerd in de postmarketingsetting. In geval van ernstige exacerbaties dient een MRI-onderzoek uitgevoerd te worden om tumefactieve laesies uit te sluiten. Het staken van de behandeling moet door de arts overwogen worden op een 'case-by-case'-basis, waarbij rekening gehouden moet worden met de individuele voordelen en risico's.

### Terugkeer van ziekteactiviteit (rebound) na het staken van fingolimod

In de post-marketing setting zijn ernstige exacerbaties van de ziekte zelden waargenomen bij sommige patiënten die gestopt zijn met fingolimod. In de meeste gevallen werd dit waargenomen binnen 12 weken na het staken van fingolimod, maar het is ook gemeld tot 24 weken na het staken van fingolimod. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het staken van de behandeling met fingolimod. Indien staken van fingolimod noodzakelijk wordt geacht, dient de mogelijkheid van opnieuw optreden van extreem hoge ziekteactiviteit overwogen te worden en dienen patiënten gecontroleerd te worden op relevante klachten en symptomen. Waar nodig, dient geschikte behandeling te worden gestart (zie 'Staken van de behandeling' hieronder).

### Staken van de behandeling

Als wordt besloten de behandeling met Gilenya te stoppen dan is er een interval van 6 weken zonder therapie nodig, gebaseerd op de halfwaardetijd, om fingolimod uit de circulatie te zuiveren (zie rubriek 5.2). Het lymfocytenaantal keert bij de meeste patiënten geleidelijk terug naar het normale bereik binnen 1-2 maanden na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 5.1), hoewel volledig herstel bij sommige patiënten aanzienlijk langer kan duren. Het starten van andere behandelingen tijdens deze periode zal leiden tot gelijktijdige blootstelling aan fingolimod. Gebruik van immunosuppressiva binnen korte tijd na het staken van de behandeling met Gilenya kan resulteren in een versterking van de immunosuppressieve werking en voorzichtigheid is daarom geboden.

Voorzichtigheid is ook geboden bij het staken van de behandeling met fingolimod vanwege het risico op een rebound (zie 'Terugkeer van ziekteactiviteit (rebound) na het staken van fingolimod' hierboven). Indien staken van Gilenya noodzakelijk wordt geacht, dienen patiënten gedurende deze periode gecontroleerd te worden op relevante symptomen van een mogelijke rebound.

## Verstoring van serologische bepalingen

Aangezien fingolimod het aantal bloedlymfocyten vermindert door herdistributie in secundaire lymfoïde organen, kan bepaling van de perifere bloedlymfocyten niet gebruikt worden om de status van de lymfocyten-subsets vast te stellen van een patiënt die behandeld is met Gilenya. Laboratoriumtesten waarvoor circulerende mononucleaire cellen nodig zijn, vereisen grotere bloedvolumes vanwege afname van het aantal circulerende lymfocyten.

## Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen en daarom gelden de waarschuwingen en voorzorgen voor volwassenen ook voor kinderen.

In het bijzonder moet het volgende worden opgemerkt bij het voorschrijven van Gilenya aan kinderen:

- Voorzorgsmaatregelen moeten worden gevolgd op het moment van de eerste dosis (zie 'Bradyaritmie' hierboven). Dezelfde voorzorgsmaatregelen als voor de eerste dosis worden aanbevolen wanneer patiënten overschakelen van 0,25 mg op 0,5 mg per dag.
- In de gecontroleerde pediatrie studie D2311 zijn gevallen van convulsies, angst, depressieve gemoedstoestand en depressie gemeld met een hogere incidentie bij patiënten die met fingolimod werden behandeld vergeleken met patiënten die met interferon bèta-1a werden behandeld. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep patiënten (zie 'Pediatrie patiënten' in rubriek 4.8).
- Geïsoleerde milde bilirubineverhogingen zijn waargenomen bij pediatrie patiënten met Gilenya.
- Het wordt aanbevolen dat pediatrie patiënten alle vaccinaties voltooien in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen alvorens de Gilenya-behandeling wordt gestart (zie 'Infecties' hierboven).
- Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar bij kinderen van 10 tot 12 jaar, die minder dan 40 kg wegen, of die in Tanner-stadium < 2 zitten (zie rubriek 4.8 en 5.1). Voorzichtigheid is geboden in deze subgroepen vanwege de zeer beperkte kennis die beschikbaar is uit de klinische studie.
- Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid bij kinderen beschikbaar.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Behandeling met antineoplastica, immunomodulenta of immunosuppressiva

Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen dienen niet gelijktijdig gebruikt te worden vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten overgezet worden van middelen met een langdurige immunosuppressieve werking, zoals natalizumab, teriflunomide of mitoxantron (zie rubriek 4.4). Tijdens klinische studies op het gebied van multiple sclerose was de gelijktijdige behandeling van exacerbaties met een kortdurende corticosteroidkuur niet geassocieerd met een toename van het aantal infecties.

### Vaccinatie

Tijdens en tot twee maanden na behandeling met Gilenya kan vaccinatie minder effectief zijn. Het gebruik van een levend verzwakt vaccin kan een risico op infecties opleveren en dient daarom vermeden te worden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Bradycardie-inducerende middelen

Fingolimod is onderzocht in combinatie met atenolol en diltiazem. Wanneer fingolimod samen met atenolol werd gebruikt in een geneesmiddelinteractiestudie bij volwassen vrijwilligers, trad bij aanvang van de fingolimodbehandeling een additionele daling van de hartslag op met 15%, een effect dat niet optreedt bij diltiazem. Behandeling met Gilenya dient niet te worden gestart bij patiënten die bètablokkers gebruiken of andere middelen die de hartslag kunnen verlagen, zoals klasse Ia en III antiaritmica, calciumkanaalblokkers (zoals, verapamil of diltiazem), ivabradine, digoxine, cholinesteraseremmers of pilocarpine vanwege het mogelijk additieve effect op de hartslag (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als behandeling met Gilenya bij deze patiënten wordt overwogen, dient advies van een cardioloog te worden gezocht betreffende de overschakeling op geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen of een geschikte monitoring bij start van de behandeling; verlengde monitoring gedurende ten minste de nacht wordt aanbevolen, indien de hartslagverlagende medicatie niet kan worden gestopt.

### Farmacokinetische interacties van andere middelen met fingolimod

Fingolimod wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP4F2. Andere enzymen zoals CYP3A4 kunnen ook bijdragen aan het metabolisme, met name in het geval van sterke inductie van CYP3A4. Er wordt verondersteld dat krachtige remmers van transporteiwitten de beschikbaarheid van fingolimod niet beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van fingolimod met ketoconazol resulteert in een 1,7-voudige toename in fingolimod- en fingolimodfosfaatblootstelling (AUC) door remming van CYP4F2. Voorzichtigheid is geboden met middelen, die CYP3A4 kunnen remmen (proteaseremmers, azol-antischimmelmiddelen, sommige macroliden zoals claritromycine of telitromycine).

Gelijktijdige toediening van carbamazepine 600 mg tweemaal daags bij steady-state en een enkele dosis van fingolimod 2 mg verminderde de AUC van fingolimod en zijn metaboliet met ongeveer 40%. Andere sterke CYP3A4-enzyminductoren, bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, efavirenz en sint-janskruid, kunnen de AUC van fingolimod en zijn metaboliet ten minste in dezelfde mate verminderen. Omdat dit de werkzaamheid mogelijk kan hinderen, moet gelijktijdige toediening met voorzichtigheid worden gebruikt. Gelijktijdige toediening met sint-janskruid wordt echter niet aangeraden (zie rubriek 4.4).

### Farmacokinetische interacties van fingolimod met andere middelen

Het is onwaarschijnlijk dat fingolimod een interactie aangaat met middelen, die hoofdzakelijk geklaard worden door de CYP450-enzymen of door substraten van de belangrijkste transporteiwitten.

Gelijktijdige toediening van fingolimod met ciclosporine veroorzaakte geen verandering in de ciclosporine- of fingolimodblootstelling. Daarom wordt verondersteld dat fingolimod niet de farmacokinetiek verandert van geneesmiddelen, die CYP3A4-substraten zijn.

Gelijktijdige toediening van fingolimod met orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel) veroorzaakte geen verandering van de blootstelling aan de orale anticonceptiva. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met orale anticonceptiva, die andere progestagenen bevatten; er wordt echter geen effect van fingolimod op hun blootstelling verwacht.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor vrouwen

Fingolimod is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Daarom moet vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden een negatief zwangerschapstestresultaat beschikbaar zijn en moeten ze voorgelicht worden over het ernstige risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na het staken van Gilenya, aangezien na stoppen van de behandeling de eliminatie van fingolimod uit het lichaam ongeveer 2 maanden duurt (zie rubriek 4.4).

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in het Artseninformatiepakket. Deze maatregelen moeten worden toegepast voordat fingolimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de fingolimodbehandeling wordt gestaakt voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

### Zwangerschap

Op basis van de ervaringen bij de mens suggereren post-marketinggegevens dat het gebruik van fingolimod tijdens de zwangerschap gepaard gaat met een tweemaal verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen vergeleken met het percentage dat werd waargenomen bij de algehele populatie (2-3 %; EUROCAT).

De volgende ernstige misvormingen werden het meest gemeld:

- Congenitale hartaandoeningen zoals atrium- en ventrikelseptumdefecten, tetralogie van Fallot
- Nierafwijkingen
- Skeletspierstelselafwijkingen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van fingolimod op de bevalling en de geboorte.

Uit dierexperimenteel onderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, inclusief verlies van de foetus en orgaandefecten, in het bijzonder persisterende truncus arteriosus en ventriculair septumdefect (zie rubriek 5.3). Verder is bekend dat de receptor waarop fingolimod aangrijpt (singosine 1-fosfaat-receptor) betrokken is bij vaatvorming tijdens de embryogenese.

Fingolimod is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Fingolimod dient 2 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden gestopt (zie rubriek 4.4). Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet fingolimod worden gestaakt. Medisch advies dient te worden gegeven met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling en echografieën dienen te worden uitgevoerd.

### Borstvoeding

Fingolimod wordt uitgescheiden in de melk van behandelde dieren tijdens de lactatie (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van fingolimod bij zuigelingen mogen vrouwen die met Gilenya behandeld worden geen borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

Gegevens uit preklinisch onderzoek wijzen niet op een verband tussen fingolimod en een verhoogd risico op een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fingolimod heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Echter, incidenteel kan duizeligheid of slaperigheid optreden wanneer de behandeling wordt gestart. Bij aanvang van Gilenya wordt aanbevolen patiënten te observeren voor een periode van 6 uur (zie rubriek 4.4, Bradyaritmie).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) bij de dosis van 0,5 mg waren hoofdpijn (24,5%), verhoogde leverenzymen (15,2%), diarree (12,6%), hoesten (12,3%), influenza (11,4%), sinusitis (10,9%) en rugpijn (10,0%).

### Tabellarische lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken en zijn afgeleid van postmarketingervaring via spontane meldingen of gevallen uit de literatuur, worden hieronder weergegeven. De frequenties zijn gedefinieerd volgens de volgende overeenkomst: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Influenza Sinusitis
Vaak:	Herpesvirusinfecties Bronchitis Tinea versicolor
Soms:	Pneumonie
Niet bekend:	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)** Cryptokokkeninfecties**
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Vaak:	Basaalcelcarcinoom
Soms:	Maligne melanoom****
Zelden:	Lymfoom***
	Plaveiselcelcarcinoom****
Zeer zelden:	Kaposi-sarcoom****
Niet bekend:	Merkelcel-carcinoom***
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Lymfopenie Leukopenie
Soms:	Trombocytopenie
Niet bekend:	Auto-immuunhemolytische anemie*** Perifeer oedeem***
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Overgevoelighedsreacties, waaronder rash, urticaria en angio-oedeem bij aanvang van de behandeling***
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Depressie
Soms:	Depressieve stemming

<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Duizeligheid Migraine
Soms:	Convulsie
Zelden:	Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES)*
Niet bekend:	Ernstige exacerbatie van de ziekte na het staken van fingolimod***
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Wazig gezichtsvermogen
Soms:	Macula-oedeem
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak:	Bradycardie Atrioventriculair blok
Zeer zelden:	T-golf inversie****
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoesten
Vaak:	Dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree
Soms:	Misselijkheid***
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Acuut leverfalen***
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Eczeem Alopecia Pruritus
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Rugpijn
Vaak:	Myalgie Artralgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	Asthenie
<b>Onderzoeken</b>	
Zeer vaak:	Verhoogde leverenzymen (verhoogde alaninetransaminase, gammaglutamyltransferase, aspartaattransaminase)
Vaak:	Gewichtsafname*** Verhoogde bloedtriglyceriden
Soms:	Verminderd aantal neutrofielen
* De frequentie categorie werd gebaseerd op de geschatte blootstelling van ongeveer 10.000 patiënten aan fingolimod in alle klinische studies.	
** PML en cryptokokkeninfecties (inclusief gevallen van cryptokokkenmeningitis) zijn gemeld in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.4).	
*** Bijwerkingen uit spontane meldingen en de literatuur	
**** De frequentie categorie en risicobeoordeling zijn gebaseerd op een geschatte blootstelling van meer dan 24.000 patiënten aan fingolimod 0,5 mg in alle klinische studies.	

### Beschrijving van een selectie van de bijwerkingen

#### *Infecties*

In klinische studies op het gebied van multiple sclerose was het algehele percentage infecties (65,1%) bij de 0,5 mg dosering vergelijkbaar met placebo. Echter lage luchtweginfecties, voornamelijk bronchitis en in mindere mate herpesinfectie en pneumonie, kwamen vaker voor bij de met fingolimod behandelde patiënten. Sommige gevallen van gedissemineerde herpesinfectie, waaronder fatale gevallen, zijn zelfs bij de dosis van 0,5 mg gemeld.



In de postmarketingsetting zijn gevallen van infecties gemeld, soms fataal, met opportunistische pathogenen, zoals virussen (bijv. varicella-zostervirus [VZV], JC-virus [JCV] dat progressieve multifocale leuko-encefalopathie veroorzaakt, herpes simplexvirus [HSV]), schimmels (bijv. cryptokokken zoals cryptokokkenmeningitis) of bacteriën (bijv. atypische mycobacterium) (zie rubriek 4.4).

Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en aan HPV gerelateerde kanker, is gemeld tijdens de behandeling met fingolimod in de postmarketingsetting (zie rubriek 4.4). Vanwege de immunosuppressieve eigenschappen van fingolimod dient vaccinatie tegen HPV overwogen te worden voorafgaand aan de start van de behandeling met fingolimod, rekening houdend met aanbevelingen voor vaccinatie. Controle op kanker, inclusief Pap-test, wordt aanbevolen volgens de standaardbehandeling.

#### Macula-oedeem

In multiple sclerose klinische studies kwam macula-oedeem voor bij 0,5% van de patiënten, behandeld met de aanbevolen dosering van 0,5 mg en bij 1,1% van de patiënten, behandeld met de hogere dosering van 1,25 mg. Het merendeel van de gevallen trad op in de eerste 3-4 maanden van de behandeling. Enkele patiënten vertoonden wazig gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, maar anderen waren asymptomatisch en gediagnosticeerd bij routinematig oogheelkundig onderzoek. In het algemeen verbeterde of verdween het macula-oedeem spontaan na het staken van de behandeling. Het risico op herhaling na hernieuwde blootstelling is niet onderzocht.

De incidentie van macula-oedeem is verhoogd bij multiple sclerose patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis (17% met een voorgeschiedenis van uveïtis vs. 0,6% zonder een voorgeschiedenis van uveïtis). Gilenya is niet onderzocht bij multiple sclerose patiënten met diabetes mellitus, een aandoening die geassocieerd wordt met een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.4). In klinische studies bij niertransplantatie, waarin patiënten met diabetes mellitus waren geïncludeerd, resulteerde behandeling met 2,5 mg en 5 mg fingolimod in een 2-voudige toename van de incidentie van macula-oedeem.

#### Bradycardie

Het initiëren van de behandeling resulteert in een tijdelijke afname van de hartslag en kan tevens in verband worden gebracht met vertragingen van de atrioventriculaire geleiding. In klinische studies op het gebied van multiple sclerose werd de maximale afname van de hartslag binnen 6 uur na aanvang van de behandeling waargenomen, met afnames in gemiddelde hartslag van 12-13 slagen per minuut bij 0,5 mg fingolimod. Een hartslag onder de 40 slagen per minuut bij volwassenen en onder de 50 slagen per minuut bij kinderen werd zelden waargenomen bij patiënten op 0,5 mg fingolimod. De gemiddelde hartslag keerde terug richting de uitgangswaarde binnen 1 maand van chronische behandeling. De bradycardie was over het algemeen asymptomatisch, maar enkele patiënten ondervonden lichte tot matige symptomen, waaronder hypotensie, duizeligheid, vermoeidheid en/of palpitaties, die binnen 24 uur na aanvang van de behandeling verdwenen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

In klinische studies op het gebied van multiple sclerose werd eerstegraads atrioventriculaire blok (verlengd PR-interval op het ECG) waargenomen na initiatie van de behandeling bij volwassen en pediatrische patiënten. In de klinische studies bij volwassenen kwam het voor bij 4,7% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod, bij 2,8% van de patiënten op intramusculair interferon bèta-1a en bij 1,6% van de patiënten op placebo. Tweedegraads atrioventriculair blok werd waargenomen bij minder dan 0,2% van de volwassen patiënten op 0,5 mg fingolimod. In de postmarketingsetting zijn geïsoleerde meldingen van voorbijgaande complete AV-blok die spontaan verdwijnt, waargenomen tijdens de zes uur durende monitoringsperiode volgend op de eerste dosis van Gilenya. De patiënten herstelden spontaan. De geleidingsstoornissen, waargenomen in zowel klinische studies als postmarketing, waren tijdelijk en asymptomatisch en verdwenen binnen de eerste 24 uur na aanvang van de behandeling. Hoewel de meeste patiënten hiervoor geen medische interventie nodig hadden, kreeg één patiënt op 0,5 mg fingolimod isoprenaline toegediend voor asymptomatische tweedegraads atrioventriculair blok type Mobitz-I.

In de postmarketingsetting hebben geïsoleerde, later optredende voorvallen, inclusief voorbijgaande asystolie en onverklaarbaar overlijden, plaatsgevonden binnen 24 uur na de eerste dosis. Deze gevallen zijn onduidelijk als gevolg van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen en/of vooraf bestaande ziekte. De relatie van dergelijke gevallen met Gilenya is onzeker.

#### Bloeddruk

In multiple sclerose klinische studies werd 0,5 mg fingolimod in verband gebracht met een gemiddelde toename van ongeveer 3 mmHg in systolische druk en ongeveer 1 mmHg in diastolische druk, welke zich ongeveer 1 maand na aanvang van de behandeling manifesteerde. Deze toename duurde voort bij voortgezette behandeling. Hypertensie werd gerapporteerd bij 6,5% van de patiënten op 0,5 mg fingolimod en bij 3,3% van de patiënten op placebo. In de postmarketingsetting zijn er gevallen van hypertensie gemeld binnen de eerste maand na start van de behandeling en op de eerste dag van de behandeling waarbij behandeling met bloeddrukverlagende middelen of het stoppen van de behandeling met Gilenya nodig kan zijn (zie ook rubriek 4.4, Effecten op de bloeddruk).

#### Leverfunctie

Verhoogde leverenzymen zijn gemeld bij volwassen en pediatrie multiple sclerose patiënten behandeld met Gilenya. In klinische studies vertoonde respectievelijk 8,0% en 1,8% van de volwassen patiënten behandeld met 0,5 mg fingolimod asymptomatisch verhoogde ALT-serumwaarden van  $\geq 3x$  ULN en  $\geq 5x$  ULN. Herhaling van verhoogde levertransaminases is bij enkele patiënten opgetreden bij hernieuwde blootstelling, wat duidt op een verband met het geneesmiddel. In klinische studies traden transaminaseverhogingen op enig moment op gedurende de behandeling, hoewel het merendeel optrad gedurende de eerste 12 maanden. ALT-waarden normaliseerden binnen ongeveer 2 maanden na staken van de behandeling. In een klein aantal patiënten (N = 10 op 1,25 mg, N = 2 op 0,5 mg), bij wie verhoogde ALT  $\geq 5x$  ULN optrad en die de fingolimod -behandeling voortzette, normaliseerden de ALT-waarden binnen ongeveer 5 maanden (zie ook rubriek 4.4, Leverfunctie).

#### Zenuwstelselaandoeningen

In klinische studies, traden er zeldzame gevallen van zenuwstelselaandoeningen op bij patiënten behandeld met hogere doses fingolimod (1,25 of 5,0 mg) waaronder ischemische en hemorragische beroertes en atypische neurologische aandoeningen, zoals acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM)-achtige verschijnselen.

Gevalen van convulsies, waaronder status epilepticus, zijn gemeld bij het gebruik van fingolimod in klinische studies en in de postmarketingsetting.

#### Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van perifere arteriële occlusieve ziekte traden op bij patiënten behandeld met fingolimod bij hogere doseringen (1,25 mg).

#### Ademhalingsstelselaandoeningen

Kleine dosisafhankelijke afnames van de waarden van het forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) en de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) werden waargenomen bij Gilenya-behandeling in maand 1, waarna deze stabiel bleven. In maand 24 was de vermindering ten opzichte van normaalwaarde in percentage van voorspelde FEV<sub>1</sub> 2,7% voor 0,5 mg fingolimod en 1,2% voor placebo, een verschil dat verdween na het stopzetten van de behandeling. Voor de DLCO was de vermindering in maand 24 3,3% voor 0,5 mg fingolimod en 2,7% voor placebo (zie ook rubriek 4.4, Respiratoire effecten).

#### Lymfomen

Er zijn gevallen geweest van lymfoom van verschillende diversiteit, in zowel klinische studies als in de postmarketingsetting, inclusief een fataal geval van EBV-positief B-cellymfoom. De incidentie van gevallen van non-Hodgkin-lymfoom (B-cel en T-cel) was hoger in de klinische studies dan verwacht in de algehele populatie. Een aantal gevallen van T-cellymfoom zijn ook gemeld in de postmarketingsetting, waaronder gevallen van cutaan T-cellymfoom (mycosis fungoides) (zie ook rubriek 4.4, Maligniteiten).

### Hemofagocytair syndroom

Zeer zeldzame gevallen van hemofagocytair syndroom (HPS) met fatale afloop zijn gemeld bij patiënten behandeld met fingolimod in de context van een infectie. HPS is een zeldzame aandoening die is beschreven in samenhang met infecties, immuunsuppressie en diverse auto-immuunziekten.

### Pediatrische patiënten

In de gecontroleerde pediatrie studie D2311 (zie rubriek 5.1) was het veiligheidsprofiel van kinderen (10 tot 18 jaar) die 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod per dag ontvingen over het algemeen vergelijkbaar met dat van volwassen patiënten. Er werden echter meer neurologische en psychiatrische aandoeningen waargenomen in de studie. Voorzichtigheid is geboden in deze subgroep vanwege de zeer beperkte kennis die beschikbaar is uit de klinische studie.

In de pediatrie studie zijn gevallen van convulsies gemeld bij 5,6% van de patiënten die behandeld werden met fingolimod en bij 0,9% van de patiënten die behandeld werden met interferon bèta-1a.

Het is bekend dat depressie en angst in hogere mate voorkomen bij de MS-populatie. Depressie en angst zijn ook gemeld bij de kinderen die behandeld werden met fingolimod.

Geïsoleerde milde bilirubineverhogingen zijn waargenomen bij kinderen met fingolimod.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Eenmalige doses tot 80 maal de aanbevolen dosering (0,5 mg) werden goed verdragen door gezonde volwassen vrijwilligers. Bij 40 mg rapporteerden 5 van de 6 personen licht beklemmend of ongemakkelijk gevoel op de borst, wat klinisch overeenkomt met lichte reactiviteit van de luchtwegen.

Fingolimod kan bradycardie veroorzaken bij de start van de behandeling. De daling van de hartslag begint meestal binnen een uur na de eerste dosis, en is het steilste binnen 6 uur. Het negatieve chronotrope effect van Gilenya houdt langer aan dan 6 uur en vermindert geleidelijk gedurende de daaropvolgende dagen van de behandeling (zie rubriek 4.4 voor details). Er zijn meldingen geweest van een trage AV-geleiding, met geïsoleerde meldingen van voorbijgaande complete AV-blok die spontaan verdwijnt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Als de overdosis voorkomt bij een eerste blootstelling aan Gilenya, is het belangrijk om patiënten te monitoren met een continu (real time) ECG en om het uur meting van de hartslag en bloeddruk, ten minste gedurende de eerste 6 uur (zie rubriek 4.4).

Bovendien, als na 6 uur de hartslag < 45 slagen per minuut is bij volwassenen, < 55 slagen per minuut bij kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 tot 12 jaar, of als het ECG 6 uur na de eerste dosis tweedegraads of hoger AV-blok laat zien, of als het een QTc-interval  $\geq$  500 msec laat zien, dient de monitoring te worden verlengd ten minste gedurende de nacht en tot de bevindingen zijn verdwenen. Het optreden op enig moment van derdegraads AV-blok dient ook te leiden tot een verlengde controle inclusief monitoring gedurende de nacht.

Dialyse noch plasmaferese resulteert in het verwijderen van fingolimod uit het lichaam.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA27

#### Werkingsmechanisme

Fingolimod is een sfingosine 1-fosfaatreceptor modulator. Fingolimod wordt gemetaboliseerd door sfingosinekinase tot de actieve metaboliet fingolimodfosfaat. Fingolimodfosfaat bindt in lage nanomolaire concentraties aan de sfingosine 1-fosfaat (S1P)-receptortype-1 aanwezig op de lymfocyten, en passeert gemakkelijk de bloed-hersenbarrière om daar te binden aan de S1P-receptor-1 op de zenuwcellen in het centraal zenuwstelsel (CZS). Door zich als functionele antagonist van de S1P-receptor-1 op de lymfocyten te gedragen, zorgt fingolimodfosfaat ervoor dat lymfocyten niet meer weg kunnen komen uit de lymfeknopen, wat een herverdeling van lymfocyten veroorzaakt in plaats van een vermindering. Uit dieronderzoek is gebleken dat deze herverdeling de infiltratie van pathogene lymfocyten, inclusief pro-inflammatoire Th17 cellen, in het CZS vermindert, waar zij betrokken zouden zijn bij zenuwontsteking en zenuwweefselbeschadiging. Experimenteel onderzoek bij dieren en *in vitro* onderzoeken tonen aan dat fingolimod ook invloed kan uitoefenen door middel van interactie met S1P-receptoren op zenuwcellen.

#### Farmacodynamische effecten

Binnen 4-6 uur na de eerste dosis 0,5 mg fingolimod, neemt het aantal lymfocyten af tot ongeveer 75% van de uitgangswaarde in perifere bloed. Bij een continue dagelijkse dosering blijft het aantal lymfocyten afnemen gedurende een periode van twee weken, waarbij een minimum aantal van ongeveer 500 cellen/microliter of ongeveer 30% van de normaalwaarde wordt bereikt. Achttien procent van de patiënten bereikte ten minste één keer een minimum aantal onder de 200 cellen/microliter. Lage lymfocytenaantallen blijven gehandhaafd bij langdurige dagelijkse dosering. Het merendeel van de T- en B-lymfocyten verplaatst zich regelmatig door lymfoïde organen en dit zijn de cellen waar fingolimod hoofdzakelijk op aangrijpt. Ongeveer 15-20% van de T-lymfocyten heeft een 'effector memory' fenotype; dit zijn cellen die belangrijk zijn voor de perifere immunobewaking. Aangezien deze subset van lymfocyten zich juist niet verplaatst naar lymfoïde organen, wordt deze niet door fingolimod beïnvloed. Stijgingen van het aantal perifere lymfocyten worden zichtbaar binnen dagen na staken van de behandeling met fingolimod en normaalwaarden worden binnen één tot twee maanden weer bereikt. Langdurig doseren met fingolimod resulteert in een lichte daling van het aantal neutrofielen tot ongeveer 80% van de normaalwaarde. Monocyten worden niet beïnvloed door fingolimod.

Bij initiatie van de behandeling veroorzaakt Gilenya een tijdelijke afname van de hartslag en vertragingen in de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.4 en 4.8). De maximale afname van de hartslag wordt waargenomen binnen 6 uur na gebruik, waarbij 70% van het negatief chronotroop effect bereikt wordt op de eerste dag. Bij chronische behandeling keert de hartslag binnen één maand terug naar de normaalwaarde. De afname van de hartslag die wordt geïnduceerd door fingolimod kan worden teniet gedaan door parenterale toediening van atropine of isoprenaline. Er is aangetoond dat inhalatiesalmeterol ook een bescheiden positief chronotroop effect heeft. Bij aanvang van de behandeling met fingolimod treedt een toename van vroegtijdige atriumcontracties op, maar er is geen verhoogd percentage van atriumfibrilleren/flutter of ventriculaire aritmieën of ectopie. Behandeling met fingolimod wordt niet geassocieerd met een afname van de cardiac output. Autonome reacties van het hart, waaronder variatie in hartslag gedurende de dag en reactie op lichaamsbeweging worden door behandeling met fingolimod niet beïnvloed.

S1P4 kon gedeeltelijk bijdragen aan het effect, maar was niet de belangrijkste receptor die verantwoordelijk was voor de lymfoïde depletie. Het werkingsmechanisme van bradycardie en vasoconstrictie werd ook *in vitro* bestudeerd bij cavia's en in geïsoleerde aorta's en kransslagaders van konijnen. Er werd geconcludeerd dat bradycardie primair kon worden gemedieerd door activering van inwaarts rectificerend kaliumkanaal of G-eiwitgekoppeld inwaarts rectificerend K<sup>+</sup>-kanaal (IKACH/GIRK) en dat vasoconstrictie wordt gemedieerd door een Rho-kinase- en calciumafhankelijk mechanisme.

Behandeling met fingolimod met eenmalige of meervoudige doses van 0,5 en 1,25 mg gedurende twee weken wordt niet in verband gebracht met een waarneembare toename in de luchtwegweerstand, gemeten als FEV<sub>1</sub> en forced expiratory flow rate (FEF) 25-75. Een eenmalige dosis fingolimod van  $\geq 5$  mg (10-voudige van de aanbevolen dosering) wordt geassocieerd met een dosis-afhankelijke toename van de luchtwegweerstand. Behandeling met fingolimod met meervoudige doses van 0,5, 1,25 of 5 mg wordt niet in verband gebracht met verminderde oxygenatie of zuurstoftekort bij lichaamsbeweging of een toename in luchtwegreactiviteit op methacholine. De bronchodilatatoire reactie op bèta-agonisten is normaal bij personen die met fingolimod worden behandeld.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van fingolimod is aangetoond in twee studies die de eenmaaldaagse dosering van 0,5 mg en 1,25 mg fingolimod onderzochten bij volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Beide studies includeerden volwassen patiënten die  $\geq 2$  exacerbaties in de voorafgaande 2 jaar of  $\geq 1$  exacerbatie in het voorafgaande jaar. De Expanded Disability Status Score (EDSS) was tussen 0 en 5,5 hadden. Een derde studie gericht op dezelfde volwassen patiëntenpopulatie werd na registratie van Gilenya voltooid.

Studie D2301 (FREEDOMS) was een 2-jaars gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase III-studie met 1.272 patiënten (n = 425 op 0,5 mg, 429 op 1,25 mg, 418 op placebo). De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 37 jaar, ziekteduur 6,7 jaar en EDSS-score 2,0. De resultaten worden weergegeven in Tabel 1. Er waren geen significante verschillen tussen de 0,5 mg en 1,25 mg doses met betrekking tot beide eindpunten.

**Tabel 1 Studie D2301 (FREEDOMS): belangrijkste resultaten**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinische eindpunten</b>		
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,18**	0,40
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	70% **	46%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	17%	24%
Hazard ratio (95% BI)	0,70 (0,52, 0,96)*	
<b>MRI-eindpunten</b>		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 24 maanden	0,0 (2,5)**	5,0 (9,8)
Mediaan (gemiddeld) aantal gadolinium-aankleurende laesies bij maand 24	0,0 (0,2)**	0,0 (1,1)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 24 maanden	-0,7 (-0,8)**	-1,0 (-1,3)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden		
** p < 0,001, *p < 0,05 in vergelijking met placebo		
Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI analyses gebruikten evalueerbare dataset.		

Patiënten die de 24 maanden durende FREEDOMS kernstudie voltooiden, konden deelnemen aan een dosisgeblindeerd vervolgonderzoek (D2301E1) waarin ze fingolimod kregen. In totaal werden 920 patiënten opgenomen (n = 331 bleven op 0,5 mg, 289 bleven op 1,25 mg, 155 stapten over van placebo naar 0,5 mg en 145 stapten over van placebo naar 1,25 mg). Na 12 maanden (maand 36) namen er nog 856 patiënten (93%) deel aan de studie. Tussen maand 24 en 36 was de *annualised relapse rate* (ARR) voor patiënten op 0,5 mg fingolimod in de kernstudie die op 0,5 mg bleven 0,17 (0,21 in de kernstudie). De ARR voor patiënten die overschakelden van placebo op fingolimod 0,5 mg was 0,22 (0,42 in de kernstudie).

Vergelijkbare resultaten werden getoond in een herhaalde, 2-jarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie met fingolimod bij 1083 patiënten (n = 358 op 0,5 mg, 370 op 1,25 mg, 355 op placebo) met RRMS (D2309; FREEDOMS 2). Mediane waarden voor baseline-kenmerken waren: leeftijd 41 jaar, ziekte duur 8,9 jaar, EDSS-score 2,5.

**Tabel 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): belangrijkste resultaten**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Klinische eindpunten</b>		
<i>Annualised relapse rate</i> (primair eindpunt)	0,21**	0,40
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	71,5% **	52,7%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie †	25%	29%
Hazard ratio (95% BI)	0,83 (0,61, 1,12)	
<b>MRI-eindpunten</b>		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 24 maanden	0,0 (2,3)**	4,0 (8,9)
Mediaan (gemiddeld) aantal gadolinium-aankleurende laesies bij maand 24	0,0 (0,4)**	0,0 (1,2)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 24 maanden	-0,71 (-0,86)**	-1,02 (-1,28)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden ** p < 0,001 in vergelijking met placebo Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI analyses gebruikten een evalueerbare dataset.		

Studie D2302 (TRANSFORMS) was een 1 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebo, actieve (interferon bèta-1a)-gecontroleerde Fase III-studie met 1280 patiënten (n = 429 op 0,5 mg, 420 op 1,25 mg, 431 op interferon bèta-1a, 30 µg door intramusculaire injectie één maal per week). De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 36 jaar, ziekte duur 5,9 jaar en EDSS-score 2,0. De resultaten worden weergegeven in Tabel 3. Er waren geen significante verschillen tussen de 0,5 mg en 1,25 mg doses met betrekking tot de studie-eindpunten.

**Tabel 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): belangrijkste resultaten**

	<b>Fingolimod 0,5 mg</b>	<b>Interferon bèta- 1a, 30 µg</b>
<b>Klinische eindpunten</b>		
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,16**	0,33
Percentage patiënten dat tot 12 maanden geen exacerbatie heeft	83%**	71%
Proportie met 3-maanden bevestigde invaliditeitsprogressie†	6%	8%
Hazard ratio (95% BI)	0,71 (0,42, 1,21)	
<b>MRI-eindpunten</b>		
Mediaan (gemiddeld) aantal nieuwe of vergrote T2-laesies over 12 maanden	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediaan (gemiddeld) aantal gadolinium-aankleurende laesies bij 12 maanden	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediaan (gemiddeld) % verandering in hersenvolume over 12 maanden	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)
† Invaliditeitsprogressie gedefinieerd als 1-punt toename in EDSS, bevestigd na 3 maanden.		
* p < 0,01, ** p < 0,001, in vergelijking met interferon bèta-1a		
Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat. MRI analyses gebruikten evalueerbare dataset.		

Patiënten die de 12 maanden durende TRANSFORMS kernstudie voltooiden, konden deelnemen aan een dosisgeblindeerd vervolgonderzoek (D2302E1) waarin ze fingolimod kregen. In totaal werden 1.030 patiënten opgenomen, echter 3 van deze patiënten kregen geen behandeling (n = 356 bleven op 0,5 mg, 330 bleven op 1,25 mg, 167 stapten over van interferon bèta-1a naar 0,5 mg en 174 van interferon bèta-1a naar 1,25 mg). Na 12 maanden (maand 24) namen er nog 882 patiënten (86%) deel aan de studie. Tussen maand 12 en 24 was de ARR voor patiënten op 0,5 mg fingolimod in de kernstudie die op 0,5 mg bleven 0,20 (0,19 in de kernstudie). De ARR voor patiënten die overschakelden van interferon bèta-1a op fingolimod 0,5 mg was 0,33 (0,48 in de kernstudie).

Gepoolde resultaten van Studie D2301 en D2302 tonen een constante en statistisch significante reductie van het aantal exacerbaties op jaarbasis in vergelijking met de comparator in subgroepen gedefinieerd door geslacht, leeftijd, eerdere behandeling van multiple sclerose, ziekteactiviteit of mate van invaliditeit bij aanvang.

Verdere analyses van gegevens uit klinische studies tonen consistente behandelingseffecten bij zeer actieve subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose patiënten.

## Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van de dosering van eenmaal daags 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod (dosis geselecteerd op basis van lichaamsgewicht en concentratiemetingen) zijn vastgesteld bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar met relapsing remitting multiple sclerose.

Studie D2311 (PARADIGMS) was een dubbelblinde, dubbel-dummy, actief gecontroleerde studie met een flexibele duur tot 24 maanden, met 215 patiënten van 10 tot 18 jaar (n = 107 op fingolimod, 108 op interferon bèta-1a, 30 µg door intramusculaire injectie eenmaal per week).

De mediane waarden voor baselinekenmerken waren: leeftijd 16 jaar, ziekte duur 1,5 jaar en EDSS-score 1,5. Het merendeel van de patiënten zat in Tanner-stadium 2 of hoger (94,4%) en was > 40 kg (95,3%). In totaal voltooiden 180 patiënten (84%) de kernfase op studiemedicatie (n = 99 [92,5%] op fingolimod, 81 [75%] op interferon bèta-1a). De resultaten worden weergegeven in tabel 4.

**Tabel 4 Studie D2311 (PARADIGMS): belangrijkste resultaten**

	<b>Fingolimod 0,25 mg of 0,5 mg</b>	<b>Interferon bèta-1a 30 µg</b>
<b>Klinische eindpunten</b>	N = 107	N = 107 <sup>#</sup>
Aantal exacerbaties op jaarbasis (primair eindpunt)	0,122**	0,675
Percentage patiënten dat tot 24 maanden geen exacerbatie heeft	85,7**	38,8
<b>MRI-eindpunten</b>		
Aantal nieuwe of nieuw vergrote T2-laesies op jaarbasis	n = 106	n = 102
Aangepast gemiddelde	4,393**	9,269
Aantal Gd-aankleurende T1-laesies per scan tot 24 maanden	n = 106	n = 101
Aangepast gemiddelde	0,436**	1,282
Mate van hersenatrofie op jaarbasis ten opzichte van de uitgangswaarde tot 24 maanden	n = 96	n = 89
'Least square'-gemiddelde	-0,48*	-0,80
#	Eén patiënt die gerandomiseerd was op interferon bèta-1a door intramusculaire injectie, was niet in staat de dubbel-dummymedicatie door te slikken en beëindigde de studie. De patiënt werd uitgesloten van de volledige analyse- en veiligheidsset	
*	p < 0,05, ** p < 0,001, vergeleken met interferon bèta-1a.	
	Alle analyses van klinische eindpunten waren op de volledige analyseset.	



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiekgegevens zijn verkregen van gezonde volwassen vrijwilligers, van volwassen niertransplantatiepatiënten en van volwassen multiple sclerosepatiënten.

De farmacologisch actieve metabooliet verantwoordelijk voor de werkzaamheid is fingolimodfosfaat.

### Absorptie

De absorptie van fingolimod is traag ( $t_{max}$  van 12-16 uur) en extensief ( $\geq 85\%$ ). De schijnbare absolute biologische beschikbaarheid is 93% (95% betrouwbaarheidsinterval: 79-111%). Steady-state-bloedconcentraties worden binnen 1 tot 2 maanden bereikt na eenmaal daags gebruik en steady-state-concentraties zijn ongeveer 10-maal hoger dan met de eerste dosis.

Voedselinname verandert niet de  $C_{max}$  of blootstelling (AUC) aan fingolimod. De  $C_{max}$  van fingolimodfosfaat nam enigszins af met 34%, maar de AUC veranderde niet. Gilenya kan daarom worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden (zie rubriek 4.2).

### Distributie

Fingolimod verdeelt zich hoofdzakelijk in de rode bloedcellen, met als fractie in bloedcellen 86%. Fingolimodfosfaat heeft een geringere opname in bloedcellen van  $< 17\%$ . Fingolimod en fingolimodfosfaat binden sterk aan eiwitten ( $> 99\%$ ).

Fingolimod wordt extensief verdeeld over lichaamswefsel met een distributievolume van ongeveer  $1200 \pm 260$  liter. Een studie bij vier gezonde proefpersonen die een enkele intraveneuze dosis van een radioactief gelabeld fingolimod-analoog ontvingen, heeft aangetoond dat fingolimod doordringt in de hersenen. In een onderzoek bij 13 mannelijke patiënten met multipole sclerose die 0,5 mg/dag fingolimod kregen, was de gemiddelde hoeveelheid van fingolimod (en fingolimodfosfaat) in het seminale ejaculaat bij steady-state ongeveer 10.000 keer lager dan de toegediende orale dosis (0,5 mg).

### Biotransformatie

Fingolimod wordt in de mens door reversibele stereoselectieve fosforylatie omgezet tot het farmacologisch actieve (S)-enantiomeer fingolimodfosfaat. Fingolimod wordt uitgescheiden door oxidatieve biotransformatie, hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP2C8 en mogelijk door andere isoenzymen en vervolgens vetzuurachtige afbraak tot inactieve metaboolieten. Vorming van farmacologisch inactieve niet-polaire ceramide-analoga van fingolimod is ook waargenomen. Het belangrijkste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van fingolimod is gedeeltelijk geïdentificeerd en kan of CYP2C8 of CYP3A4 zijn.

Na eenmalige toediening van [ $^{14}C$ ] fingolimod zijn de voornaamste fingolimod-gerelateerde componenten in het bloed, beoordeeld naar bijdrage aan de AUC tot 34 dagen na toediening van totaal radioactief gelabelde componenten, fingolimod zelf (23%), fingolimodfosfaat (10%) en inactieve metaboolieten (M3 carboxylzuurmetabooliet (8%), M29 ceramidemetabooliet (9%) en M30 ceramidemetabooliet (7%)).

## Eliminatie

Fingolimodklaring uit het bloed is  $6,3 \pm 2,3$  l/u, en de gemiddelde schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is 6-9 dagen. Bloedconcentraties van fingolimod en fingolimodfosfaat nemen parallel af in de eindfase, resulterend in vergelijkbare halfwaardetijden voor beiden.

Na orale toediening wordt ongeveer 81% van de dosis langzaam uitgescheiden in de urine als inactieve metabolieten. Fingolimod en fingolimodfosfaat worden niet intact uitgescheiden in de urine, maar als belangrijkste componenten in de feces met ieder in hoeveelheden minder dan 2,5% van de dosis. Na 34 dagen is 89% van de toegediende dosis uitgescheiden.

## Lineariteit

Fingolimod- en fingolimodfosfaatconcentraties nemen schijnbaar dosisproportioneel toe na meervoudig eenmaaldaagse doses van 0,5 mg of 1,25 mg.

## Karakteristieken in specifieke patiëntengroepen

### *Geslacht, etniciteit en nierfunctiestoornis*

De farmacokinetiek van fingolimod en fingolimodfosfaat verschilt niet bij mannen en vrouwen, bij patiënten met verschillende etnische achtergrond of bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis.

### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A, B en C) werd geen verandering in de  $C_{max}$  van fingolimod waargenomen, maar de AUC van fingolimod nam toe met respectievelijk 12%, 44% en 103%. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) nam de  $C_{max}$  van fingolimodfosfaat af met 22% en de AUC veranderde niet wezenlijk. De farmacokinetiek van fingolimodfosfaat werd niet beoordeeld bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van fingolimod verandert niet bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, maar wordt verlengd met ongeveer 50% bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Fingolimod dient niet gebruikt te worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3). Fingolimod dient met voorzichtigheid geïnitieerd te worden bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### *Ouderen*

Klinische ervaring en farmacokinetische gegevens bij patiënten ouder dan 65 jaar is zijn beperkt. Gilenya dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 4.2).

## Pediatrische patiënten

Bij kinderen (10 jaar en ouder) nemen de fingolimod-fosfaatconcentraties duidelijk dosisproportioneel toe tussen de 0,25 mg en 0,5 mg.

De steady-state fingolimod-fosfaatconcentratie is ongeveer 25% lager bij kinderen (10 jaar en ouder) na dagelijkse toediening van 0,25 mg of 0,5 mg fingolimod vergeleken met de concentratie bij volwassen patiënten die behandeld werden met 0,5 mg fingolimod eenmaal daags.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 10 jaar.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsprofiel van fingolimod werd bepaald in muizen, ratten, honden en apen. De belangrijkste doelorganen waren het lymfoïde systeem (lymfopenie en lymfoïde atrofie), longen (toegenomen gewicht, gladde spierhypertrofie bij de bronchoalveolaire splitsing) en hart (negatief chronotroop effect, toename in bloeddruk, perivasculaire veranderingen en myocardegeneratie) in diverse soorten; bloedvaten (vasculopathie) uitsluitend bij ratten bij doses van 0,15 mg/kg en hoger in een 2-jaars studie, wat ongeveer het 4-voudige betekent gebaseerd op een humaan systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosis van 0,5 mg.

Er is geen bewijs voor carcinogeniciteit waargenomen in een 2 jaar durende bioassay bij ratten met orale doses tot de maximaal getolereerde dosis van 2,5 mg/kg, wat een ongeveer 50-voudige marge betekent gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij de 0,5 mg dosering. In een 2-jaars muizenstudie echter werd een toegenomen incidentie van maligne lymfomen waargenomen bij doses van 0,25 mg/kg en hoger, wat een ongeveer 6-voudige marge betekent gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

Fingolimod was in experimenteel onderzoek bij dieren mutageen noch clastogeen.

Fingolimod heeft geen effect op de hoeveelheid/motiliteit van sperma of op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten tot de hoogst geteste dosis (10 mg/kg), wat een ongeveer 150-voudige marge betekent gebaseerd op de humane systemische blootstelling (AUC) bij een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

Fingolimod was teratogeen bij de rat wanneer gegeven in doses van 0,1 mg/kg of hoger. Geneesmiddelblootstelling in deze dosis bij ratten was gelijk aan de therapeutische dosis bij patiënten (0,5 mg). De meest voorkomende foetale viscerale afwijkingen omvatten persisterende truncus arteriosus en ventriculair septumdefect. De kans op teratogeniciteit in konijnen kon niet volledig worden beoordeeld, hoewel er een toename in embryofoetale sterfte werd waargenomen bij doses van 1,5 mg/kg en hoger en een afname in levensvatbare foetussen en foetale groeivertraging bij doses van 5 mg/kg. Geneesmiddelblootstelling van konijnen aan deze doses was gelijk aan die in patiënten.

Bij ratten was in de vroege postpartumperiode de F1-generatie jongenoverleving afgenomen bij doseringen, die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. De F1-lichaamsgewichten, -ontwikkeling, -gedrag en -vruchtbaarheid werden echter niet beïnvloed.

Tijdens lactatie werd fingolimod in de moedermelk van behandelde dieren uitgescheiden in concentraties die 2-maal tot 3-maal hoger waren dan die gevonden in het maternale plasma. Fingolimod en zijn metabolieten passeerden de placentabarrière in zwangere konijnen.

#### Juvenile dierstudies

Resultaten van twee toxiciteitsstudies bij juvenile ratten toonden geringe effecten op neurologische gedragsrespons, vertraagde seksuele rijping en een verminderde immuunrespons op herhaalde stimulaties met 'keyhole limpet haemocyanin' (KLH). Deze effecten werden niet als nadelig beschouwd. Over het algemeen waren de behandelingsgerelateerde effecten van fingolimod bij juvenile dieren vergelijkbaar met die bij volwassen ratten bij vergelijkbare dosisniveaus. Dit met uitzondering van veranderingen in botmineraaldichtheid en neurologische gedragsstoornissen (verminderde auditieve schrikreactie) waargenomen bij doses van 1,5 mg/kg en hoger bij juvenile dieren en de afwezigheid van gladdespierhypertrofie in de longen van de juvenile ratten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Gilenya 0,25 mg harde capsules

##### Capsule-inhoud

Mannitol  
Hydroxypropylcellulose  
Hydroxypropylbetadex  
Magnesiumstearaat

##### Capsulehuls

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

##### Zwarte opdruk

Schellak (E904)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Propyleenglycol (E1520)  
Ammonia-oplossing, geconcentreerd (E527)

#### Gilenya 0,50 mg harde capsules

##### Capsule-inhoud

Mannitol  
Magnesiumstearaat

##### Capsulehuls

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

##### Zwarte opdruk

Schellak (E904)  
Ethanol, watervrij  
Isopropylalcohol  
Butylalcohol  
Propyleenglycol (E1520)  
Gezuiverd water  
Ammonia-oplossing, geconcentreerd (E527)  
Kaliumhydroxide  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Dimeticon

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Gilenya 0,25 mg harde capsules

2 jaar

#### Gilenya 0,5 mg harde capsules

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Gilenya 0,25 mg harde capsules

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 7 of 28 harde capsules.

PVC/PVDC/aluminium geperforeerde eenheidsdosis-blisterverpakkingen met 7 x 1 harde capsule.

#### Gilenya 0,5 mg harde capsules

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 7, 28 of 98 harde capsules.

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 7 of 28 harde capsules in een mapje of meervoudige verpakkingen met 84 (3 verpakkingen met 28) harde capsules in een mapje.

PVC/PVDC/aluminium geperforeerde eenheidsdosis-blisterverpakkingen met 7 x 1 harde capsule.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

#### Gilenya 0,25 mg harde capsules

EU/1/11/677/007-009

#### Gilenya 0,5 mg harde capsules

EU/1/11/677/001-006

EU/1/11/677/010

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2011

Datum van laatste verlenging: 16 november 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Neurenberg  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het op de markt brengen van GILENYA in elke lidstaat moet de vergunninghouder (MAH) overeenstemming krijgen met de bevoegde nationale instantie over de inhoud en het formaat van het educatief programma, waaronder communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar GILENYA op de markt is, alle artsen die van plan zijn GILENYA voor te schrijven voorzien zijn van een vernieuwde versie van het Artseninformatiepakket bestaande uit:

1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC);
2. Checklist voor de arts voor volwassen en pediatrie patiënten, ter overweging voorafgaand aan het voorschrijven van GILENYA, inclusief informatie over het Zwangerschap Blootstellingsregister;
3. De informatiebrochure voor patiënten/ouders/verzorgers, om te verstrekken aan alle patiënten, hun ouders (of wettelijke vertegenwoordigers) en verzorgers.
4. De zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten, om te verstrekken aan alle patiënten, hun ouders (of wettelijke vertegenwoordigers) en verzorgers, indien van toepassing.

### **Checklist voor de artsen**

De checklist voor de artsen bevat de volgende belangrijke punten:

- **Monitoringseisen bij start van de behandeling:**  
*Vóór de eerste dosis*
  - Neem een uitgangswaarde-ECG af vóór de eerste dosis van GILENYA;
  - Meet de bloeddruk voorafgaand aan de eerste dosis van GILENYA;
  - Voer een leverfunctietest uit, waaronder transaminase en bilirubine, maximaal 6 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling;
  - Laat oogheelkundige beoordeling plaatsvinden alvorens de behandeling met GILENYA te starten bij patiënten met diabetes mellitus of met een voorgeschiedenis van uveïtis.
  - Een negatief zwangerschapstestresultaat moet vastgesteld worden alvorens de behandeling te starten.  
*Tot 6 uur na de eerste dosis*
  - Monitor de patiënt gedurende 6 uur nadat de eerste dosis van GILENYA is toegediend op verschijnselen en klachten van bradycardie, inclusief controle van hartslag en bloeddruk om het uur. Continue (real time) ECG-monitoring wordt aanbevolen;
  - Neem een ECG af aan het eind van de monitoringsperiode van 6 uur.  
*> 6 tot 8 uur na de eerste dosis*
  - Indien bij het 6-uurpunt de hartslag op de laagste waarde na de eerste dosis is, dient de hartslagmonitoring gedurende ten minste 2 uur te worden verlengd en totdat de hartslag weer toeneemt.
- **Aanbeveling voor het herstarten van de behandeling met GILENYA na onderbreking van de behandeling:**  
Dezelfde eerstedosismonitoring als voor het begin van de behandeling wordt aanbevolen wanneer de behandeling wordt onderbroken voor:
  - Een dag of meer gedurende de eerste 2 weken van de behandeling;
  - Gedurende meer dan 7 dagen in weken 3 en 4 van de behandeling;
  - Gedurende meer dan 2 weken na ten minste 1 maand behandeling.

- Aanbeveling voor monitoring gedurende de nacht na de eerste dosis (of als de eerstedosismonitoring van toepassing is tijdens het opnieuw starten met de behandeling):
  - Verleng monitoring van de hartslag gedurende ten minste een nacht in een ziekenhuis en tot het verdwijnen van de bevindingen bij patiënten die farmacologische interventie nodig hebben tijdens de monitoring na de start/herstart van de behandeling. Herhaal de eerstedosismonitoring na de tweede dosis van GILENYA;
  - Verleng monitoring van de hartslag gedurende ten minste een nacht in een ziekenhuis en tot het verdwijnen van de bevindingen bij patiënten:
    - Met derdegraads AV-blok op enig moment;
    - Met op het 6-uurtijdstip:
      - a. Hartslag < 45 slagen per minuut, < 55 slagen per minuut bij kinderen van 12 jaar en ouder, of < 60 slagen per minuut bij kinderen van 10 tot 12 jaar;
      - b. Nieuw tweedegraads of hoger AV-blok;
      - c. QTc-interval  $\geq$  500 msec.
  
- GILENYA is gecontra-indiceerd bij patiënten met:
  - Bekend immunodeficiëntiesyndroom;
  - Een verhoogd risico op opportunistische infecties, waaronder immunogecompromitteerde patiënten (waaronder degenen die momenteel immunosuppressieve behandeling krijgen of degenen die immunogecompromitteerd zijn door eerdere behandelingen);
  - Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose);
  - Bekende actieve maligniteiten;
  - Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C);
  - In de voorgaande 6 maanden myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte/voorbijgaande ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen (waarvoor ziekenhuisopname vereist was), of New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hartfalen;
  - Ernstige hartaritmieën die behandeling vereisen met klasse Ia of klasse III antiaritmica;
  - Tweedegraads atrioventriculair (AV-) blok type Mobitz-II, of derdegraads AV-blok, of sick sinus syndroom terwijl ze geen pacemaker dragen;
  - Patiënten met een QTc-interval-uitgangswaarde  $\geq$  500 msec;
  - Zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken;
  - Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.
  
- GILENYA wordt niet aanbevolen bij patiënten met:
  - Sinoatriaal blok;
  - QTc-verlenging > 470 msec (volwassen vrouwen), QTc > 460 msec (meisjes) of > 450 msec (volwassen mannen en jongens);
  - Voorgeschiedenis van een hartstilstand;
  - Ernstige slaapapneu;
  - Voorgeschiedenis van symptomatische bradycardie;
  - Voorgeschiedenis van terugkerende syncope;
  - Ongecontroleerde hypertensie.

Als behandeling met GILENYA bij deze patiënten wordt overwogen, dienen de te verwachten voordelen op te wegen tegen de mogelijke risico's en moet een cardioloog worden geraadpleegd om geschikte monitoring te bepalen; verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht wordt aanbevolen.

- GILENYA wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die bekend staan om verlaging van de hartslag. Als behandeling met GILENYA bij deze patiënten wordt overwogen, dienen de verwachte voordelen op te wegen tegen de potentiële risico's en advies van een cardioloog dient te worden gezocht betreffende de overschakeling op geneesmiddelen die de hartslag niet verlagen, of indien niet mogelijk om geschikte monitoring te bepalen. Verlengde monitoring gedurende ten minste een nacht wordt aanbevolen.
- GILENYA verlaagt het aantal lymfocyten in het perifere bloed. Het aantal lymfocyten in het perifere bloed (CBC) dient gecontroleerd te worden bij alle patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling (maximaal 6 maanden vooraf of na het stoppen van een eerdere behandeling) en gemonitord te worden tijdens de behandeling met GILENYA. De behandeling dient onderbroken te worden als het aantal lymfocyten bevestigd is als  $< 0,2 \times 10^9/l$ . De goedgekeurde dosis van eenmaal daags 0,5 mg (of 0,25 mg eenmaal daags bij kinderen van 10 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van  $\leq 40$  kg) dient gebruikt te worden bij het herstarten van de behandeling met Gilenya. Andere doseringsregimes werden niet goedgekeurd.
- GILENYA heeft een immunosuppressief effect dat patiënten vatbaar maakt voor risico op infectie, waaronder opportunistische infecties die fataal kunnen zijn, en het risico verhoogt op het ontwikkelen van lymfomen (waaronder mycosis fungoides) en andere maligniteiten, in het bijzonder die van de huid. Bij controle is alertheid geboden voor zowel huidmaligniteiten als mycosis fungoides. Artsen moeten patiënten zorgvuldig monitoren, vooral die met gelijktijdige aandoeningen of bekende factoren, zoals voorafgaande immunosuppressieve behandeling. Als dit risico wordt vermoed, dient het staken van de behandeling door de arts overwogen te worden op een 'case-by-case'-basis.
  - Start van behandeling bij patiënten met ernstige actieve infectie dient te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen. Onderbreking van de behandeling tijdens ernstige infecties moet worden overwogen. Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen dienen niet gelijktijdig gebruikt te worden vanwege het risico op additieve effecten op het immuunsysteem. Om dezelfde reden moet een besluit tot langdurige, gelijktijdige behandeling met corticosteroïden na zorgvuldige overweging worden genomen.
  - Het wordt aanbevolen waakzaam te zijn voor basaalcelcarcinoom en andere huidneoplasmata waaronder kwaadaardig melanoom, plaveiselcelcarcinoom, Kaposi-sarcoom en Merkelcel-carcinoom, met een huidonderzoek vóór de start van de behandeling en daarna elke 6 tot 12 maanden met inachtneming van klinische beoordeling. Patiënten moeten naar een dermatoloog worden doorverwezen als verdachte laesies worden ontdekt. Waarschuw patiënten om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

- Specifieke aanbevelingen met betrekking tot vaccinatie voor patiënten die starten met de behandeling met GILENYA.
  - Controleer de antilichaamstatus van het varicella-zostervirus (VZV) bij patiënten zonder een door een gezondheidszorgbeoefenaar vastgestelde voorgeschiedenis van waterpokken of documentatie van een volledige kuur van varicellavaccinatie. Indien negatief, dan wordt een volledige vaccinatiemuur met varicellavaccin aanbevolen en moet de start van de behandeling met 1 maand worden uitgesteld om het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden.
- Patiënten moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk verschijnselen en klachten van infecties te melden aan hun voorschrijver tijdens en tot twee maanden na de behandeling met GILENYA.
  - Directe diagnostische evaluatie dient uitgevoerd te worden bij een patiënt met klachten en verschijnselen consistent met encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis; bij diagnose moet de juiste behandeling gestart worden.
  - Ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen van encefalitis, meningitis of meningo-encefalitis veroorzaakt door herpes simplexvirus (HSV) en VZV zijn gemeld tijdens de behandeling met Gilenya.
  - Meldingen van cryptokokkenmeningitis (soms fataal) werden ontvangen na ongeveer 2-3 jaar behandeling, alhoewel een exact verband met de duur van de behandeling onbekend is.
  - Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn opgetreden na ongeveer 2-3 jaar monotherapiebehandeling, alhoewel een exact verband met de duur van de behandeling onbekend is. Artsen moeten waakzaam zijn op klinische symptomen of MRI-bevindingen die lijken op PML. Als PML wordt vermoed, moet de behandeling met GILENYA worden opgeschort totdat PML is uitgesloten.
  - Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en HPV-gerelateerde kanker, is gemeld in de postmarketingsetting. Controle op kanker, inclusief Pap-test en vaccinatie voor HPV-gerelateerde kanker, wordt aanbevolen volgens de standaardbehandeling.
- Een volledige oogheelkundige beoordeling moet overwogen worden:
  - 3-4 maanden na de start van de behandeling met GILENYA voor de vroegtijdige opsporing van visuele beperkingen als gevolg van geneesmiddelgeïnduceerd macula-oedeem;
  - Tijdens de behandeling met GILENYA bij patiënten met diabetes mellitus of met een voorgeschiedenis van uveïtis.

- GILENYA is teratogeen. Het is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden (inclusief vrouwelijke adolescenten) en die geen effectieve anticonceptie gebruiken en bij zwangere vrouwen.
  - Een negatief zwangerschapstestresultaat moet vastgesteld worden alvorens de behandeling te starten en dit moet met passende tussenpozen worden herhaald.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, inclusief vrouwelijke adolescenten, hun ouders (of wettelijke vertegenwoordigers) en verzorgers, moeten voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna worden voorgelicht over het ernstige risico van GILENYA voor de foetus aan de hand van de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende twee maanden na het stoppen van de behandeling.
  - Tijdens de behandeling mogen vrouwen niet zwanger worden. Indien een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, moet GILENYA gestaakt worden. Wanneer de GILENYA-behandeling wordt gestaakt vanwege een zwangerschap of voor het plannen van een zwangerschap, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid op terugkeer van de ziekteactiviteit. Medisch advies dient te worden gegeven met betrekking tot het risico van schadelijke effecten voor de foetus geassocieerd met de behandeling met GILENYA en echografieën dienen te worden uitgevoerd.
  - GILENYA moet 2 maanden voor het plannen van een zwangerschap worden gestopt.
  - Artsen worden aangemoedigd om zwangere patiënten op te nemen, of zwangere vrouwen kunnen zichzelf aanmelden, in het GILENYA-zwangerschapsregister.
- Er zijn enkele gevallen gemeld van acuut leverfalen waarbij levertransplantatie nodig was en gevallen van klinisch significante leverschade. Daarom moet de leverfunctie nauwlettend gecontroleerd worden.
  - Recente (d.w.z. van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden dienen beschikbaar te zijn voor het starten van de behandeling.
  - Tijdens de behandeling, bij afwezigheid van klinische symptomen moeten de levertransaminasen en serumbilirubine worden gecontroleerd op maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de therapie en daarna periodiek tot 2 maanden na stopzetting van Gilenya.
  - Tijdens de behandeling, bij afwezigheid van klinische symptomen, als de levertransaminasen groter zijn dan 3-maal maar kleiner dan 5-maal de ULN zonder verhoging van het serumbilirubine, moet vaker een controle worden uitgevoerd, waaronder een serumbilirubine- en alkalische fosfatase (AF)-meting om te bepalen of verdere verhogingen optreden en om te achterhalen of er een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis aanwezig is. Als de levertransaminasen minstens 5-maal de ULN of minstens 3-maal de ULN zijn, geassocieerd met een verhoging van serumbilirubine, moet Gilenya worden stopgezet. De levercontrole moet worden voortgezet. Als de serumwaarden weer zijn genormaliseerd (ook als een alternatieve oorzaak van de leverfunctiestoornis wordt ontdekt), kan Gilenya opnieuw worden gestart op basis van een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's voor de patiënt.
- De goedgekeurde dosis van 0,5 mg eenmaal daags (of 0,25 mg eenmaal daags bij kinderen van 10 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van  $\leq 40$  kg) dient gebruikt te worden. Andere doseringsregimes werden niet goedgekeurd.

- In de postmarketingsetting werden bij sommige patiënten die stopten met GILENYA zeldzame gevallen van ernstige ziekte-exacerbatie waargenomen. De mogelijkheid van heroptreden van uitzonderlijk hoge ziekteactiviteit moet overwogen worden.
- Gevallen van convulsies, waaronder status epilepticus, werden gemeld. Artsen moeten waakzaam zijn op convulsies en vooral bij patiënten met onderliggende aandoeningen of een voorgeschiedenis of familiegeschiedenis van epilepsie.
- Artsen moeten jaarlijks het voordeel versus het risico van GILENYA-behandeling bij elke patiënt opnieuw beoordelen, in het bijzonder bij kinderen.
- Artsen moeten patiënten/ouders/verzorgers de informatiebrochure voor patiënten/ouders/verzorgers en de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten geven.

Het veiligheidsprofiel van kinderen is vergelijkbaar met volwassenen en daarom gelden de waarschuwingen en voorzorgen voor volwassenen ook voor kinderen.

In het bijzonder bij kinderen moeten artsen ook:

- Het Tanner-stadium bepalen en lengte en gewicht meten volgens de standaardbehandeling;
- Cardiovasculaire monitoring uitvoeren;
- Voorzorgen nemen wanneer de eerste dosis wordt toegediend / patiënten overschakelen van 0,25 mg op 0,5 mg per dag, vanwege de mogelijkheid op het risico van bradyaritmie;
- De patiënten controleren op verschijnselen en klachten van depressie en angst;
- Patiënten wijzen op het belang van medicatietrouw en de gevolgen van verkeerd gebruik, met name onderbreking van de behandeling, en de noodzaak van herhaalde cardiovasculaire monitoring
- De immunosuppressieve effecten van GILENYA benadrukken;
- Een compleet vaccinatieprogramma overwegen alvorens met GILENYA te starten;
- Toelichting geven over het monitoren van convulsies.

### **Informatiebrochure voor patiënten/ouders/verzorgers**

De informatiebrochure voor patiënten/ouders/verzorgers bevat de volgende belangrijke mededelingen:

- Wat is GILENYA en hoe werkt het;
- Wat is multiple sclerose;
- Patiënten moeten de bijsluiters zorgvuldig lezen voordat ze met de behandeling beginnen en moeten de bijsluiters bewaren voor het geval ze deze tijdens de behandeling opnieuw nodig hebben;
- Het belang van het melden van bijwerkingen;
- Patiënten moeten een uitgangswaarde-ECG en -bloeddrukmeting hebben voordat zij de eerste dosis van GILENYA ontvangen;
- De hartslag moet gemonitord worden gedurende 6 of meer uur na de eerste dosis van GILENYA, met inbegrip van om het uur hartslag- en bloeddrukcontroles. Patiënten kunnen worden gecontroleerd met continue ECG tijdens de eerste 6 uur. Na 6 uur moet ook een ECG worden afgenomen en, in sommige gevallen, kan de monitoring een overnachting in het ziekenhuis betekenen;
- Patiënten moeten hun arts bellen bij onderbreking van de behandeling omdat de eerstedosismonitoring mogelijk moet worden herhaald, afhankelijk van de duur van onderbreking en de tijd sinds het starten van de behandeling met GILENYA;
- Patiënten moeten onmiddellijk klachten die duiden op een lage hartslag (zoals duizeligheid, draaiduizeligheid, misselijkheid of hartkloppingen) na de eerste dosis van GILENYA melden;
- GILENYA wordt niet aanbevolen bij patiënten met een hartaandoening of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die bekend staan om de verlaging van de hartslag, en ze moeten aan alle behandelende artsen laten weten dat ze worden behandeld met GILENYA;

- Verschijnselen en klachten van een infectie, moeten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts gemeld worden tijdens en tot twee maanden na het stoppen van de GILENYA-behandeling, waaronder:
  - Hoofdpijn tegelijkertijd met een stijve nek, gevoeligheid voor licht, koorts, zich griepig voelen, misselijkheid, huiduitslag, zich verward voelen en/of aanvallen van epilepsie (toevallen) (deze klachten kunnen tekenen zijn van meningitis en/of encefalitis veroorzaakt door een schimmel- of virusinfectie);
  - Klachten zoals zwakte, veranderingen in gezichtsvermogen of nieuwe/verslechterde MS klachten (kunnen symptomen zijn van progressieve multifocale leuko-encefalopathie [PML]).
- De noodzaak om kankerscreening te ondergaan, waaronder de Pap-test, en vaccinatie tegen HPV-gerelateerde kanker, volgens de standaardbehandeling, zal beoordeeld worden door de voorschrijvend arts;
- Elke klacht van een visuele beperking moet onmiddellijk aan de voorschrijver gemeld worden tijdens en tot twee maanden na het stoppen van de behandeling met GILENYA;
- GILENYA is teratogeen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, waaronder vrouwelijke adolescenten, moeten:
  - Voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna door hun arts aan de hand van de zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten geïnformeerd worden over de ernstige risico's van GILENYA voor de foetus en over de contra-indicatie bij zwangere vrouwen en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken;
  - Een negatieve uitslag van een zwangerschapstest hebben alvorens GILENYA te starten;
  - Gebruikmaken van effectieve anticonceptie tijdens en gedurende ten minste twee maanden na het stoppen van de GILENYA-behandeling;
  - Onmiddellijk melding doen aan de voorschrijvend arts in geval van (bedoelde of onbedoelde) zwangerschap tijdens en tot twee maanden na het stoppen van de behandeling met GILENYA;
- Een leverfunctietest dient uitgevoerd te worden voorafgaand aan de start van de behandeling; monitoring van de leverfunctie dient uitgevoerd te worden op maand 1, 3, 6, 9 en 12 tijdens de behandeling met GILENYA, en periodiek daarna, tot 2 maanden na het stopzetten van de behandeling met GILENYA. Patiënten moeten hun arts informeren als zij een gele verkleuring van de huid of oogwit merken, bij uitzonderlijk donkere kleur van de urine, pijn aan de rechterkant van de maagstreek (buik), vermoeidheid, minder honger hebben dan normaal of onverklaarbare misselijkheid en braken optreden, omdat deze tekenen van leverschade kunnen zijn;
- Huidkankers werden gemeld bij patiënten met multiple sclerose die behandeld werden met GILENYA. Patiënten moeten onmiddellijk hun arts informeren als huidnodules (bijvoorbeeld glanzende, parelachtige nodules), vlekken of open zweren opgemerkt worden, die niet binnen enkele weken genezen. Verschijnselen van huidkanker kunnen abnormale groei of veranderingen in huidweefsel omvatten (bijv. ongewone moedervlekken) met in de loop van de tijd een verandering in kleur, vorm of grootte;
- Convulsie kan voorkomen. De arts moet geïnformeerd worden over een voorgeschiedenis of familiegeschiedenis van epilepsie;
- Stopzetten van de behandeling met GILENYA kan leiden tot een terugkeer van ziekteactiviteit. De voorschrijvend arts zal beslissen of en hoe de patiënt gemonitord moet worden na het stoppen met GILENYA.

## **In het bijzonder voor kinderen:**

Het volgende moet worden overwogen:

- Artsen moeten het Tanner-stadium bepalen en lengte en gewicht meten volgens de standaardbehandeling;
- Voorzorgen moeten genomen worden bij de eerste dosis van GILENYA en wanneer patiënten overschakelen van 0,25 op 0,5 mg per dag;
- Het is bekend dat depressie en angst in hogere mate voorkomen in de multiple sclerose-populatie en deze zijn ook gemeld in kinderen die behandeld werden met GILENYA;
- Begeleiding bij hartmonitoring;
- Patiënten moeten medicatietrouw zijn en verkeerd gebruik voorkomen, met name onderbreking van de behandeling, en hartmonitoring laten herhalen;
- Verschijnselen en klachten van infectie;
- Toelichting over het monitoren van convulsie.

## **Zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten**

De zwangerschapsspecifieke herinneringskaart voor patiënten bevat de volgende belangrijke punten:

- GILENYA is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptie gebruiken.
- Voordat de behandeling wordt gestart en regelmatig daarna zullen artsen informatie geven over het teratogene risico van GILENYA en de vereiste maatregelen om dit risico te beperken.
- Patiënten moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met GILENYA.
- Een zwangerschapstest moet worden uitgevoerd en een negatieve uitslag moet worden vastgesteld door de arts alvorens de behandeling te starten. Dit moet met passende tussenpozen worden herhaald.
- Patiënten zullen door hun arts geïnformeerd worden over de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na het staken van de behandeling.
- Artsen zullen voorlichting geven in geval van een zwangerschap en de uitkomst van elke zwangerschap evalueren.
- Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling. Als een vrouw zwanger wordt of zwanger wil worden, moet GILENYA gestaakt worden.
- Patiënten moeten hun arts onmiddellijk informeren als hun multiple sclerose verslechtert na het stoppen van de behandeling met GILENYA.
- Vrouwen die blootgesteld worden aan GILENYA tijdens de zwangerschap worden aangemoedigd zich te registreren in het zwangerschapblootstellingsregister waarin de uitkomsten van zwangerschappen gemonitord worden.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,25 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,25 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 harde capsules  
28 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/008	28 capsules
EU/1/11/677/009	7 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,25 mg harde capsules  
fingolimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING MET EENHEIDSDOSIS-  
BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,25 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,25 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/007                      7 x 1 harde capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**EENHEIDSDOSIS-BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,25 mg harde capsules  
fingolimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 harde capsules  
28 harde capsules  
98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/005	28 capsules
EU/1/11/677/006	98 capsules
EU/1/11/677/010	7 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS VAN EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING – MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 harde capsules  
28 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

Om te openen: Druk hard op label 1 en trek ondertussen aan label 2.

Week  
Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/002	7 capsules
EU/1/11/677/003	28 capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VAN MEERVOUDIGE VERPAKKING MET MAPJES (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Meervoudige verpakking: 84 (3 verpakkingen van 28) harde capsules.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/004                      84 capsules (3 verpakkingen van 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**TUSSENDOOS VAN MEERVOUDIGE VERPAKKING – MAPJE (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 harde capsules. Onderdeel van meervoudige verpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

Om te openen: Druk hard op label 1 en trek ondertussen aan label 2.

Week  
Maandag  
Dinsdag  
Woensdag  
Donderdag  
Vrijdag  
Zaterdag  
Zondag

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/004                      84 capsules (3 verpakkingen met 28)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS VOOR MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg  
fingolimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING MET  
EENHEIDSAFLEVERVERPAKKINGSBLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

7 x 1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik  
Elke capsule in zijn geheel doorslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/677/001                      7 x 1 harde capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

GILENYA 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**EENHEIDSAFLEVERVERPAKKINGSBLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

GILENYA 0,5 mg harde capsules  
fingolimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Gilenya 0,25 mg harde capsules Gilenya 0,5 mg harde capsules fingolimod**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Gilenya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Gilenya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Gilenya?**

Gilenya bevat de werkzame stof fingolimod.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Gilenya wordt gebruikt bij volwassenen en bij kinderen en jongeren (10 jaar en ouder) voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (MS), specifiek bij:

- Patiënten die niet reageren ondanks een behandeling van MS.

Of

- Patiënten die een snel ontwikkelende ernstige vorm van MS hebben.

Gilenya geneest MS niet, maar helpt het aantal aanvallen te verminderen en vertraagt de voortgang van lichamelijke belemmeringen als gevolg van MS.

##### **Wat is multiple sclerose?**

MS is een langdurige aandoening waarbij het centrale zenuwstelsel (CZS), bestaande uit de hersenen en het ruggenmerg, wordt aangetast. Bij MS beschadigt een ontsteking het beschermende omhulsel (myeline genaamd) rondom de zenuwen in het CZS en verhindert de zenuwen om op de juiste manier te werken. Dit wordt demyelinisatie genoemd.

Relapsing remitting MS wordt gekenmerkt door herhaalde periodes van verschijnselen (aanval/exacerbatie/schub/opstoot) aan het zenuwstelsel, die een ontsteking van het CZS aangeven. De verschijnselen verschillen van patiënt tot patiënt, maar omvatten meestal problemen met lopen, verdoofd gevoel, problemen bij het zien of evenwichtsproblemen. De verschijnselen tijdens een aanval kunnen volledig verdwijnen als de aanval over is, maar sommige problemen kunnen blijven.

##### **Hoe werkt Gilenya?**

Gilenya helpt te beschermen tegen aanvallen van het immuunsysteem op het CZS door het vermogen te beïnvloeden van sommige witte bloedcellen om vrij in het lichaam te bewegen en er voor te zorgen dat ze de hersenen en het ruggenmerg niet kunnen bereiken. Dit beperkt de zenuwbeschadiging veroorzaakt door MS. Gilenya vermindert ook sommige afweerreacties van uw lichaam.



## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een **verminderde weerstand** (als gevolg van een immunodeficiëntiesyndroom, een ziekte of geneesmiddelen die de weerstand onderdrukken).
- U heeft een **ernstige actieve infectie of actieve chronische infectie**, zoals hepatitis of tuberculose.
- U heeft een **actieve tumor**.
- U heeft **ernstige leverproblemen**.
- **U heeft, in de afgelopen 6 maanden, een hartaanval, angina pectoris (een beklemmend, drukkend, pijnlijk gevoel op de borst), een beroerte of waarschuwingssignalen van een beroerte of een bepaald type hartfalen gehad.**
- U heeft een bepaald type **onregelmatige of abnormale hartslag** (aritmie); dit geldt ook voor patiënten bij wie het electrocardiogram (ECG) een verlenging van het QT-interval laat zien voor de start van de behandeling met Gilenya.
- **U gebruikt geneesmiddelen, of u heeft kortgeleden geneesmiddelen gebruikt, voor een onregelmatige hartslag**, zoals kinidine, disopyramide, amiodaron of sotalol.
- U bent **zwanger** of u **bent een vrouw die kinderen kan krijgen en die geen effectieve anticonceptie gebruikt**.
- U **bent allergisch** voor fingolimod of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als dit voor u geldt of u twijfelt hierover, **neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt**.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:

- **als u ernstige ademhalingsproblemen heeft tijdens het slapen (ernstige slaapapneu).**
- **als u is verteld dat u een afwijkend electrocardiogram heeft.**
- **als u klachten heeft vanwege een lage hartslag (bijvoorbeeld duizeligheid, misselijkheid of hartkloppingen).**
- **als u geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt die uw hartslag verlagen** (zoals bètablokkers, verapamil, diltiazem of ivabradine, digoxine, anticholinesterasen of pilocarpine).
- **als u een voorgeschiedenis heeft van plotseling bewustzijnsverlies of flauwvallen (syncope).**
- **als u binnenkort gevaccineerd wordt.**
- **als u nog nooit waterpokken heeft gehad.**
- **als u problemen heeft of heeft gehad met zien** of andere klachten van zwelling in het centraal gezichtsgebied (macula) achterin uw oog (een aandoening die beter bekend is als macula-oedeem, zie hieronder), **of als u diabetes heeft** (wat oogproblemen kan veroorzaken).
- **als u leverproblemen heeft.**
- als u een **hoge bloeddruk heeft, die niet onder controle blijft met geneesmiddelen.**
- als u ernstige **longproblemen** heeft of een rokershoest.

Als een van deze aandoeningen voor u geldt of u twijfelt hierover, **neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt**.

### Trage hartslag (bradycardie) en onregelmatige hartslag

Aan het begin van de behandeling, of na het nemen van de eerste dosis van 0,5 mg nadat u bent overgeschakeld van een dagelijkse dosis van 0,25 mg, veroorzaakt Gilenya een vertraging van de hartslag. Als gevolg daarvan kunt u zich duizelig of moe voelen, bewust zijn van uw hartslag of kan uw bloeddruk dalen. **Als deze verschijnselen ernstig zijn, neem dan contact op met uw arts, omdat u mogelijk onmiddellijk behandeling nodig heeft.** Gilenya kan een onregelmatige hartslag veroorzaken, met name na de eerste dosis. De onregelmatige hartslag herstelt zich meestal binnen één dag. De trage hartslag normaliseert meestal binnen één maand. Tijdens deze periode worden gewoonlijk geen klinisch significante hartslageffecten verwacht.

Uw arts zal u vragen om ten minste 6 uur in het ziekenhuis te blijven, met om het uur meting van de hartslag en bloeddruk, na inname van de eerste dosis Gilenya of na het nemen van de eerste dosis van 0,5 mg nadat u bent overgeschakeld van een dagelijkse dosis van 0,25 mg, zodat passende maatregelen kunnen worden genomen in geval van bijwerkingen die voorkomen bij de start van de behandeling. U dient een elektrocardiogram te laten afnemen vóór de eerste dosis van Gilenya en na de controleperiode van 6 uur. Gedurende deze periode kan het zijn dat uw arts uw elektrocardiogram voortdurend controleert. Als u na de periode van 6 uur last heeft van een erg langzame of dalende hartslag, of als uw elektrocardiogram afwijkingen vertoont, dan dient u mogelijk voor een langere periode te worden gecontroleerd (minimaal 2 uur langer en mogelijk gedurende de nacht), totdat deze zijn verdwenen. Hetzelfde kan gelden bij het hervatten van Gilenya na een onderbreking van de behandeling, afhankelijk van de duur van de onderbreking en de duur van uw gebruik van Gilenya vóór de onderbreking.

Wanneer u last heeft van, of risico loopt op, een onregelmatige of afwijkende hartslag, uw elektrocardiogram afwijkend is, of als u een hartziekte of hartfalen heeft, dan is Gilenya mogelijk niet geschikt voor u.

Als u een voorgeschiedenis heeft van plotseling bewustzijnsverlies of een verlaagde hartslag, dan is Gilenya mogelijk niet geschikt voor u. U moet worden beoordeeld door een cardioloog (hartspecialist) voor advies over het starten van de behandeling met Gilenya, inclusief controle gedurende de nacht.

Als u geneesmiddelen gebruikt die kunnen leiden tot een verlaging van uw hartslag, dan is Gilenya mogelijk niet geschikt voor u. U moet worden beoordeeld door een cardioloog die zal controleren of u kunt worden overgeschakeld op een ander geneesmiddel dat uw hartslag niet verlaagt, zodat u behandeld kunt worden met Gilenya. Indien een dergelijke overschakeling niet mogelijk is, zal de cardioloog adviseren hoe u de behandeling met Gilenya moet starten, inclusief controle gedurende de nacht.

#### Als u nog nooit waterpokken heeft gehad

Als u nog nooit waterpokken heeft gehad, zal uw arts onderzoeken of u weerstand heeft tegen het virus dat waterpokken veroorzaakt (varicellazostervirus). Als u niet beschermd bent tegen dit virus, moet u mogelijk worden gevaccineerd vóórdat u start met de behandeling met Gilenya. Als dit het geval is, zal uw arts de start van de behandeling met Gilenya uitstellen tot één maand na het afronden van de volledige vaccinatie.

#### Infecties

Gilenya vermindert het aantal witte bloedcellen (in het bijzonder het aantal lymfocyten). Witte bloedcellen bestrijden infecties. Wanneer u Gilenya gebruikt (en tot 2 maanden nadat u ermee gestopt bent), kunt u eerder infecties krijgen. Iedere infectie die u al heeft, kan erger worden. Infecties kunnen ernstig en levensbedreigend zijn. Als u denkt dat u een infectie heeft, als u koorts heeft, zich griepig voelt, last heeft van vlekken en blaasjes op de huid met jeuk en pijn (gordelroos), of hoofdpijn heeft en daarnaast last heeft van een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid, huiduitslag, en/of u zich verward voelt of aanvallen van epilepsie (toevallen) heeft (deze klachten kunnen tekenen zijn van hersenvliesontsteking (meningitis) en/of hersenontsteking (encefalitis) veroorzaakt door een schimmel- of herpesvirusinfectie), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, omdat dit ernstig en levensbedreigend zou kunnen zijn. Als u denkt dat uw MS verslechtert (bijv. zwakte of veranderingen in uw gezichtsvermogen) of als u nieuwe klachten ervaart, bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts omdat deze klachten mogelijk worden veroorzaakt door een zeldzame hersenziekte die wordt veroorzaakt door een infectie, genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). PML is een ernstige aandoening die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Uw arts zal overwegen een MRI-onderzoek uit te voeren om deze aandoening te evalueren. Uw arts zal beslissen of u moet stoppen met het gebruik van Gilenya.

Humaanpapillomavirus- (HPV-)infectie, waaronder papilloma, dysplasie, wratten en HPV-gerelateerde kanker, is gemeld bij patiënten die met Gilenya behandeld werden. Uw arts zal overwegen of u een vaccinatie tegen HPV nodig heeft alvorens de behandeling te starten. Als u een vrouw bent zal uw arts ook HPV-screening aanbevelen.

### Macula-oedeem

Als u problemen heeft of heeft gehad met zien of andere tekenen van zwelling in het centraal gezichtsgebied (macula) achterin uw oog, ontsteking of infectie van het oog (uveïtis) of diabetes, wil uw arts, voordat u start met Gilenya, uw ogen mogelijk controleren.

Uw arts wil mogelijk uw ogen controleren 3 tot 4 maanden na de start van uw behandeling met Gilenya.

De macula is een kleine vlek op het netvlies achterin het oog, waardoor u vormen, kleuren en details helder en scherp kunt zien. Gilenya kan zwelling van de macula veroorzaken, wat bekend staat als macula-oedeem. De zwelling ontstaat meestal binnen de eerste 4 maanden van behandeling met Gilenya.

De kans dat u macula-oedeem ontwikkelt is groter als u **diabetes** heeft of als u een ontsteking van het oog, genaamd uveïtis heeft gehad. In deze gevallen zal uw arts willen dat u regelmatig een oogonderzoek ondergaat zodat macula-oedeem opgespoord kan worden.

Als u macula-oedeem heeft gehad, neem dan eerst contact op met uw arts voordat u opnieuw begint met de behandeling met Gilenya.

Macula-oedeem kan enkele van dezelfde oogklachten veroorzaken als MS (optische neuritis). In het begin is er mogelijk geen enkele klacht. Vergeet vooral niet uw arts te vertellen over enige verandering in uw gezichtsvermogen. Uw arts wil uw ogen mogelijk controleren, vooral als:

- het middelpunt van uw gezichtsveld wazig wordt of schaduwvlekken vertoont;
- er een blinde vlek in het middelpunt van uw gezichtsveld ontstaat;
- u moeite heeft kleur en scherpe details te zien.

### Leverfunctietest

Als u ernstige leverproblemen heeft, mag u Gilenya niet gebruiken. Gilenya kan uw leverfunctie beïnvloeden. U zult waarschijnlijk geen verschijnselen waarnemen, maar als er bij u een gele verkleuring van de huid of oogwit, uitzonderlijk donkere kleur van de urine (bruin gekleurd), pijn aan de rechterkant van uw maagstreek (buik), vermoeidheid, minder honger hebben dan normaal of onverklaarbare misselijkheid en braken optreedt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Als u een van deze verschijnselen krijgt na het starten met Gilenya, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Voor, tijdens en na de behandeling zal uw arts bloedtesten laten uitvoeren om uw leverfunctie te controleren. Als uw testresultaten wijzen op een probleem met uw lever, dan kan het zijn dat de behandeling met Gilenya onderbroken moet worden.

### Hoge bloeddruk

Omdat Gilenya een lichte verhoging van de bloeddruk veroorzaakt, zal uw arts uw bloeddruk regelmatig willen controleren.

### Longproblemen

Gilenya heeft een gering effect op de longfunctie. Patiënten met ernstige longproblemen of met een rokershoest kunnen een grotere kans hebben op het krijgen van bijwerkingen.

### Bloedonderzoek

Het gewenste effect van Gilenya is het aantal witte bloedcellen in uw bloed te verminderen. Dit effect zal normaal gesproken binnen 2 maanden na stoppen met behandeling zijn hersteld. Als u bloedonderzoek nodig heeft, vertel uw arts dan dat u Gilenya gebruikt. Anders kan de arts mogelijk de resultaten van het onderzoek niet begrijpen en voor bepaalde soorten bloedonderzoek dient de arts mogelijk meer bloed dan normaal af te nemen.

Voordat u start met Gilenya, zal uw arts nagaan of u voldoende witte bloedcellen in uw bloed heeft en deze controle regelmatig herhalen. In het geval dat u niet genoeg witte bloedcellen heeft, dan kan het zijn dat de behandeling met Gilenya onderbroken moet worden.

#### Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES)

Een aandoening genaamd posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) is zelden gemeld bij MS-patiënten behandeld met Gilenya. Klachten kunnen bestaan uit het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en veranderingen in het gezichtsvermogen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van deze klachten tijdens de behandeling met Gilenya, omdat dit ernstig zou kunnen zijn.

#### Kanker

Huidkanker is gemeld bij MS-patiënten behandeld met Gilenya. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u huidknobbels (bijv. glanzende, parelachtige knobbels), vlekken of open wonden die niet binnen enkele weken genezen, opmerkt. Tekenen van huidkanker zijn, onder andere, abnormale groei of veranderingen van huidweefsel (bijvoorbeeld ongewone moedervlekken) met een verschil in kleur, vorm of grootte in de loop van de tijd. Voordat u met Gilenya start, is een huidonderzoek nodig om te controleren of u huidknobbels heeft. Uw arts zal ook regelmatig huidonderzoeken uitvoeren tijdens uw behandeling met Gilenya. Als u huidproblemen krijgt, kan uw arts u doorverwijzen naar een huidarts, die na de consultatie kan beslissen dat het voor u van belang is om regelmatig voor controle terug te komen.

Een type kanker van het lymfestelsel (lymfoom) is gemeld bij MS-patiënten die werden behandeld met Gilenya.

#### Blootstelling aan de zon en bescherming tegen de zon

Fingolimod verzwakt uw immuunsysteem. Dit verhoogt uw kans op het krijgen van kanker, vooral huidkanker. U moet blootstelling aan de zon en UV-straling beperken door:

- het dragen van geschikte beschermende kleding.
- regelmatig gebruik van zonnebrandcrème met een hoge UV-beschermingsfactor.

#### Ongewoon hersenletsel geassocieerd met MS-aanval

Zeldzame gevallen van ongewoon groot hersenletsel geassocieerd met MS-aanvallen werden gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Gilenya. In geval van een ernstige aanval, zal uw arts overwegen om een MRI-onderzoek uit te voeren om deze aandoening te evalueren. Uw arts zal beslissen of u moet stoppen met het gebruik van Gilenya.

#### Overschakelen van andere behandelingen op Gilenya

Uw arts kan u direct van bèta-interferon, glatirameeracetaat of dimethylfumaraat overschakelen op Gilenya als er geen tekenen zijn van afwijkingen veroorzaakt door uw vorige behandeling. Uw arts kan een bloedtest doen om dergelijke afwijkingen uit te sluiten. Na het stoppen van natalizumab kan het zijn dat u 2-3 maanden moet wachten voordat u de behandeling met Gilenya kunt starten. Bij overschakeling van teriflunomide kan uw arts u adviseren om een bepaalde tijd te wachten of een versnelde eliminatieprocedure te ondergaan. Als u behandeld bent met alemtuzumab, is een grondige evaluatie en bespreking met uw arts nodig om te beslissen of Gilenya voor u geschikt is.

#### Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Als Gilenya gebruikt wordt tijdens de zwangerschap, kan dit schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Voordat u begint met de behandeling met Gilenya zal uw arts het risico aan u uitleggen en u vragen om een zwangerschapstest uit te voeren om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Uw arts zal u een kaart geven waarin uitgelegd wordt waarom u niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van Gilenya. Er wordt ook uitgelegd wat u moet doen om te voorkomen dat u zwanger raakt terwijl u Gilenya gebruikt. U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden nadat u bent gestopt met de behandeling (zie de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

## Verslechtering van MS na het stoppen van de behandeling met Gilenya

Stop niet met het gebruik van Gilenya en wijzig uw dosering niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat uw MS verslechtert na het stoppen van de behandeling met Gilenya. Dit kan ernstig zijn (zie “Als u stopt met het innemen van dit middel” in rubriek 3, en ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).

### **Ouderen**

De ervaring met Gilenya bij patiënten ouder dan 65 jaar is beperkt. Neem contact op met uw arts als u zich hierover zorgen maakt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gilenya behoort niet bij kinderen onder de 10 jaar gebruikt te worden, omdat het niet onderzocht is bij MS-patiënten in deze leeftijdsgroep.

De waarschuwingen en voorzorgen hierboven zijn ook van toepassing op kinderen en jongeren. De volgende informatie is bijzonder belangrijk voor kinderen en jongeren en hun verzorgers:

- Alvorens u met Gilenya start, zal uw arts uw vaccinatiestatus controleren. Als u sommige vaccinaties niet heeft gehad, kan het nodig zijn dat ze aan u gegeven worden alvorens met Gilenya kan worden gestart.
- De eerste keer dat u Gilenya neemt, of wanneer u overschakelt van 0,25 mg per dag op 0,5 mg per dag, zal uw arts uw hartfrequentie en hartslag monitoren (zie ‘Trage hartslag (bradycardie) en onregelmatige hartslag’ hierboven).
- Als u stuipreukingen of aanvallen ervaart wanneer u Gilenya neemt, vertel dit dan uw arts.
- Als u lijdt aan depressie of angst, of depressief of angstig wordt wanneer u Gilenya neemt, vertel dit dan uw arts. Het kan zijn dat u nauwlettend gemonitord dient te worden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Gilenya nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- **Geneesmiddelen die het natuurlijke afweersysteem (immuunsysteem) onderdrukken of beïnvloeden**, waaronder **andere geneesmiddelen voor MS**, zoals bèta-interferon, glatirameeracetaat, natalizumab, mitoxantron, teriflunomide, dimethylfumaraat of alemtuzumab. U mag Gilenya niet gelijktijdig met dit soort geneesmiddelen gebruiken, aangezien hierdoor het effect op het immuunsysteem kan worden versterkt (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).
- **Corticosteroiden**, vanwege een mogelijk bijkomend effect op het immuunsysteem.
- **Vaccins**. Vraag eerst advies aan uw arts als u een vaccin moet krijgen. Tijdens en tot 2 maanden na behandeling met Gilenya mag u bepaalde soorten vaccins niet krijgen (levende verzwakte vaccins), omdat deze de infectie kunnen veroorzaken, die zij zouden moeten voorkómen. Andere soorten vaccins zouden niet zo goed als normaal kunnen werken, wanneer zij tijdens deze periode worden toegediend.
- **Geneesmiddelen die de hartslag vertragen** (bijvoorbeeld bètablokkers, zoals atenolol). Gebruik van Gilenya met dit soort geneesmiddelen kan het effect op de hartslag versterken in de eerste dagen na het starten met de Gilenya behandeling.
- **Geneesmiddelen voor een onregelmatige hartslag**, zoals kinidine, disopyramide, amiodaron en sotalol. U mag Gilenya niet gebruiken als u een dergelijk geneesmiddel gebruikt, omdat het effect op de onregelmatige hartslag kan worden vergroot (zie ook “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”).
- **Andere geneesmiddelen:**
  - proteaseremmers, ontstekingswerende middelen zoals ketoconazol, azol-antimycotica, claritromycine of telithromycine.
  - carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, efavirenz of sint-janskruid (potentieel risico op verminderde werkzaamheid van Gilenya).

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### Zwangerschap

Gebruik Gilenya niet tijdens de zwangerschap, als u probeert zwanger te worden of als u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden en u geen effectieve anticonceptie gebruikt. Als Gilenya gebruikt wordt tijdens de zwangerschap is er een risico op schade bij de baby. Het percentage aangeboren afwijkingen dat wordt gezien bij baby's die tijdens de zwangerschap aan Gilenya werden blootgesteld, is ongeveer 2 keer zo hoog als die in de algehele bevolking (bij wie aangeboren afwijkingen ongeveer 2-3% voorkomt). De misvormingen die het meest gemeld werden, zijn hart-, nier- en bot-, spier- of gewrichtsmisvormingen.

Daarom, als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen:

- zal uw arts u informeren over het risico voor de ongeboren baby en u vragen om een zwangerschapstest te doen, om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent, voordat u begint met de behandeling met Gilenya.
- en
- moet u, terwijl u Gilenya gebruikt en in de twee maanden nadat u gestopt bent met Gilenya, effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Bespreek betrouwbare anticonceptie methodes met uw arts.

Uw arts zal u een kaart geven waarin uitgelegd wordt waarom u niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van Gilenya.

### **Als u toch zwanger wordt terwijl u Gilenya gebruikt, neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Uw arts zal beslissen om de behandeling te stoppen (zie “Als u stopt met het innemen van dit middel” in rubriek 3, en ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”). Gespecialiseerde prenatale controle zal worden uitgevoerd.

### Borstvoeding

**U mag geen borstvoeding geven terwijl u Gilenya gebruikt.** Gilenya kan overgaan in de borstvoeding, waardoor er een risico bestaat op bijwerkingen voor uw baby.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Uw arts zal aangeven of u in uw conditie in staat bent veilig een voertuig, waaronder een fiets, te besturen of machines te bedienen. Het is niet te verwachten dat Gilenya invloed heeft op uw rijvaardigheid of bediening van machines.

Echter, bij de start van de behandeling moet u gedurende 6 uur na inname van de eerste dosis Gilenya in het ziekenhuis blijven. Uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen kan verminderd zijn tijdens en mogelijk na deze periode.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Op behandeling met Gilenya zal worden toegezien door een arts die ervaring heeft in de behandeling van multiple sclerose.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is:

#### **Volwassenen:**

**De dosering is één 0,5 mg capsule per dag.**

#### **Kinderen en jongeren (10 jaar en ouder):**

##### **De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht:**

- *Kinderen en jongeren met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder: één 0,25 mg capsule per dag.*
  - *Kinderen en jongeren met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg: één 0,5 mg capsule per dag.*
- Kinderen en jongeren die starten op één 0,25 mg capsule per dag en later een stabiel lichaamsgewicht boven de 40 kg bereiken, zullen door hun arts geïnstrueerd worden om over te schakelen naar één 0,5 mg capsule per dag. In dit geval is het aanbevolen de observatieperiode die plaatsvond bij de eerste dosis, te herhalen.

Neem niet meer dan de aanbevolen dosering.

Gilenya is voor oraal gebruik.

Neem Gilenya eenmaal daags in met een glas water. De Gilenya capsules moeten in zijn geheel worden doorgeslikt, zonder ze te openen. Gilenya kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Neem Gilenya iedere dag op hetzelfde tijdstip in; dit helpt u eraan te herinneren wanneer u uw geneesmiddel moet innemen.

Als u vragen heeft over hoelang u Gilenya moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Wanneer u te veel Gilenya heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u Gilenya gedurende minder dan 1 maand inneemt en u bent een hele dag vergeten om een dosis in te nemen, neem dan contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts kan besluiten om u ter observatie op te nemen op het moment dat u de volgende dosis in gaat nemen.

Als u Gilenya gedurende ten minste 1 maand inneemt en u bent langer dan 2 weken vergeten om uw geneesmiddel in te nemen, neem dan contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt. Uw arts kan besluiten om u ter observatie op te nemen op het moment dat u de volgende dosis in gaat nemen. Als u echter korter dan 2 weken vergeten bent om uw geneesmiddel in te nemen, kunt u de volgende dosis innemen zoals gepland.

Neem nooit een dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Gilenya en wijzig uw dosering niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Gilenya blijft nog in uw lichaam tot 2 maanden nadat u ermee bent gestopt. Uw aantal witte bloedcellen (lymfocyten) kan ook laag blijven tijdens deze periode en de bijwerkingen, zoals vermeld in deze bijsluiter, kunnen nog steeds optreden. Na het stoppen met Gilenya kan het zijn dat u 6-8 weken moet wachten voordat u een nieuwe behandeling van MS kunt starten.

Als u opnieuw met Gilenya moet beginnen na meer dan 2 weken te zijn gestopt, kan het effect op de hartslag opnieuw optreden en dient u te worden gecontroleerd in het ziekenhuis voor de herstart van de behandeling. Indien u langer dan twee weken bent gestopt met de behandeling met Gilenya, herstart de behandeling dan niet zonder advies te vragen aan uw arts.

Uw arts zal beslissen of en hoe u gecontroleerd dient te worden na het staken van Gilenya. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat uw MS verslechtert na het stoppen van de behandeling met Gilenya. Dit kan ernstig zijn.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of worden

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Hoesten met slijm, een naar gevoel op de borst, koorts (klachten van longaandoeningen);
- Infectie met het herpesvirus (gordelroos of herpes zoster) met verschijnselen zoals blaren, branderig gevoel, jeuk of pijn van de huid, meestal op het bovenlichaam of het gezicht. Andere verschijnselen kunnen zijn koorts en slap gevoel in het vroege stadium van de infectie, gevolgd door verdoofd gevoel, jeuk of rode vlekken met ernstige pijn;
- Trage hartslag (bradycardie), onregelmatig hartritme;
- Een type huidkanker genaamd basaalcelcarcinoom (BCC) dat vaak verschijnt als een parelachtige knobbel, hoewel het ook andere vormen kan aannemen;
- Het is bekend dat depressie en angst in hogere mate voorkomen in de MS-populatie. Deze bijwerkingen werden ook gemeld bij kinderen die behandeld werden met Gilenya;
- Gewichtsverlies.

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Longontsteking (pneumonie) met verschijnselen zoals koorts, hoesten, moeilijkheden met ademen;
- Macula-oedeem (zwellen in het centraal zichtgebied van het netvlies achterin uw oog) met verschijnselen zoals schaduwvlekken of blinde vlek in het midden van het gezichtsveld, wazig zien, problemen met het zien van kleuren en details;
- Een afname in het aantal bloedplaatjes wat zorgt voor een verhoogde kans op een bloeding of een blauwe plek;
- Maligne melanoom (een type huidkanker die meestal tot stand komt door een ongewone moedervlek). Mogelijke tekenen van een melanoom zijn moedervlekken die in grootte, vorm, hoogte of kleur veranderen in de loop van de tijd, of nieuwe moedervlekken. De moedervlekken kunnen gaan jeuken, bloeden of zweren;
- Stuiptrekkingen, aanvallen (komen vaker voor bij kinderen en jongeren dan bij volwassenen).



**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Een aandoening genaamd posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES). De symptomen kunnen bestaan uit het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en/of stoornissen in het zien;
- Lymfoom (een type kanker dat het lymfestelsel aantast);
- Plaveiselcelcarcinoom: een type huidkanker die eruit kan zien als een hard, rood knobbelkje, een zweer met een korst of een nieuwe zweer op een bestaand litteken.

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen)

- Elektrocardiogram-afwijking (T-golf inversie);
- Een tumor die veroorzaakt wordt door het humaan herpesvirus-8 (Kaposi-sarcoom).

**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden)

- Allergische reacties, waaronder klachten van huiduitslag of jeukende netelroos, zwelling van de lippen, tong of het gezicht, die vaker optreden op de dag waarop u met de Gilenya behandeling begint;
- Tekenen van een leveraandoening (waaronder leverfalen), zoals gele verkleuring van uw huid of het wit van uw ogen (geelzucht), misselijkheid of braken, pijn aan de rechterkant van uw maagstreek (buik), donkere urine (bruin gekleurd), minder honger hebben dan normaal, vermoeidheid en abnormale leverfunctietesten. In een zeer klein aantal gevallen kan leverfalen leiden tot levertransplantatie;
- Risico op een zeldzame herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). De klachten van PML kunnen vergelijkbaar zijn met een aanval van MS. Er kunnen ook klachten optreden waar u zelf misschien niets van merkt, zoals veranderingen in humeur en gedrag, geheugenverlies, spraak- en communicatiemoeilijkheden, die uw arts mogelijk verder moet onderzoeken om PML uit te sluiten. Als u denkt dat uw MS erger wordt of als uw naasten nieuwe of ongebruikelijke klachten opmerken, is het zeer belangrijk dat u zo snel mogelijk met uw arts spreekt;
- Cryptokokkeninfecties (een soort schimmelinfectie), inclusief cryptokokkenmeningitis met klachten zoals hoofdpijn met tegelijkertijd een stijve nek, gevoeligheid voor licht, misselijkheid en/of verward voelen;
- Merkelcel-carcinoom (een type huidkanker). Mogelijke tekenen van Merkelcel-carcinoom zijn onder meer een huidkleurig of blauw-rood, pijnloos knobbelkje, vaak in het gezicht, op het hoofd of in de hals. Een Merkelcel-carcinoom kan ook voorkomen als een hard, pijnloos knobbelkje of gezwel. Langdurige blootstelling aan de zon en een verzwakt immuunsysteem kunnen de kans op het ontwikkelen van een Merkelcel-carcinoom beïnvloeden;
- Nadat de behandeling met Gilenya wordt gestopt, kunnen de MS-verschijnselen terugkomen en kunnen ze erger worden dan voor of tijdens de behandeling;
- Een soort bloedarmoede (u heeft te weinig rode bloedcellen) waarbij rode bloedcellen door de afweer van uw lichaam worden vernietigd (auto-immuunhemolytische anemie).

Als u een van deze bijwerkingen krijgt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

#### Andere bijwerkingen

**Zeer vaak** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Infectie door het griepvirus met verschijnselen zoals vermoeidheid, rillingen, keelpijn, gewrichtspijn of spierpijn, koorts;
- Gevoel van druk of pijn in de kaken en voorhoofd (sinusitis);
- Hoofdpijn;
- Diarree;
- Rugpijn;
- Bloedtesten waaruit verhoogde waarden van leverenzymen blijken;
- Hoesten.

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Ringworm, een schimmelinfectie van de huid (tinea versicolor);
- Duizeligheid;
- Ernstige hoofdpijn, vaak samen met misselijkheid, braken en overgevoeligheid voor licht (migraine);
- Laag niveau van witte bloedcellen (lymfocyten, leukocyten);
- Slap gevoel;
- Jeukende, rode, branderige uitslag (eczeem);
- Jeuk;
- Verhoogd vetgehalte (triglyceriden) in het bloed;
- Haaruitval;
- Ademnood;
- Neerslachtigheid (depressie);
- Wazig zien (zie ook de rubriek over macula-oedeem onder ‘Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of worden’);
- Hoge bloeddruk (hypertensie) (Gilenya kan een lichte verhoging van de bloeddruk veroorzaken);
- Spierpijn;
- Gewrichtspijn.

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Laag niveau van bepaalde witte bloedcellen (neutrofielen);
- Depressieve stemming;
- Misselijkheid.

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen)

- Kanker van het lymfevatensstelsel (lymfoom).

**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Perifere zwelling.

Als u veel last heeft van een van deze bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts.**

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterfolie na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeierij vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fingolimod.

#### Gilena 0,25 mg harde capsules

- Elke capsule bevat 0,25 mg fingolimod (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Capsule-inhoud:* mannitol, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylbetadex, magnesiumstearaat.  
*Capsulehuls:* gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).  
*Zwarte opdruk:* schellak (E904), zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520), geconcentreerde ammonia-oplossing (E527).

#### Gilena 0,5 mg harde capsules

- Elke capsule bevat 0,5 mg fingolimod (als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Capsule-inhoud:* mannitol, magnesiumstearaat.  
*Capsulehuls:* gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).  
*Zwarte opdruk:* schellak (E904), watervrije ethanol, isopropylalcohol, butylalcohol, propyleenglycol (E1520), gezuiverd water, geconcentreerde ammonia-oplossing (E527), kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), dimeticon.

### Hoe ziet Gilena eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gilena 0,25 mg harde capsules hebben een ivoorkleurige ondoorzichtige romp en kapje. Op het kapje is in zwart 'FTY 0.25mg' gedrukt en om de romp zit een zwarte band.

Gilena 0,5 mg harde capsules hebben een witte ondoorzichtige romp en een glanzend geel ondoorzichtig kapje. 'FTY 0.5mg' is in zwart op het kapje en twee ringen zijn in geel op de romp gedrukt.

Gilena 0,25 mg capsules zijn beschikbaar in verpakkingen met 7 of 28 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Gilena 0,5 mg capsules zijn beschikbaar in verpakkingen met 7, 28 of 98 capsules of in meervoudige verpakkingen met 84 capsules (3 verpakkingen van 28 capsules). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Neurenberg  
Duitsland

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1526  
Slovenië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.