1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

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

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

Kapsel (16 mm) mit elfenbein-opakem Ober- und Unterteil; das Oberteil ist mit der schwarzen radialen Aufschrift „FTY 0.25mg“ und das Unterteil mit einem schwarzen radialen Streifen bedruckt.

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gilenya wird angewendet als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

- einen Tag oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen.
- mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche.
- mehr als 2 Wochen nach einem Behandlungsmonat.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Immundefizienzsyndrom.
- Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen, einschließlich immungeschwächte Patienten (einschließlich derer, die derzeit eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorhergehende Therapie immungeschwächt sind).
- Vermutete oder bestätigte Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose).
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz (stationäre Behandlung erforderlich) oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die eine antiarrhythmische Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia oder Klasse III erfordern (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Mobitz Typ II oder einem AV-Block 3. Grades, oder Sick-Sinus-Syndrom, wenn sie keinen Herzschrittmacher tragen (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einem bestehenden QTc-Intervall ≥ 500 ms (siehe Abschnitt 4.4).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

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

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

der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

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

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

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

Wenn die Herzfrequenz 6 Stunden nach der ersten Gabe am niedrigsten ist (und vermutet wird, dass sich der maximale pharmakodynamische Effekt am Herzen noch nicht manifestiert hat), sollte die Überwachung für mindestens 2 weitere Stunden fortgeführt werden, bis die Herzfrequenz wieder steigt. Wenn 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz bei Erwachsenen < 45 Schläge pro Minute, bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren < 55 Schläge pro Minute oder bei Kindern im Alter von 10 bis unter 12 Jahren < 60 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall ≥ 500 ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung (mindestens über Nacht) und bis zur Rückbildung erforderlich. Eine verlängerte Überwachung (mindestens über Nacht) sollte auch erfolgen, wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt.

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

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

Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen oder einer erheblichen Bradykardie sollte Gilenya nicht bei Patienten mit sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie, wiederkehrenden Synkopen oder Herzstillstand, Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc > 470 ms [erwachsene Frauen], QTc > 460 ms [Mädchen] oder QTc > 450 ms [Männer und Jungen]) oder Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt und vor Behandlungsbeginn ein Kardiologe konsultiert wurde, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Fingolimod wurde nicht untersucht bei Patienten mit Arrhythmien, die eine Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) erfordern. Antiarrhythmika der Klasse Ia und der Klasse III wurden bei Patienten mit Bradykardie in Zusammenhang mit Fällen von Torsade de pointes gebracht (siehe Abschnitt 4.3).

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

QT-Intervall

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

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

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

Immunsuppressive Wirkung

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

Infektionen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
Nach Markteinführung wurde über PML unter Fingolimod-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine opportunistische Infektion, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und tödlich verlaufen oder zu schweren Behinderungen führen kann. Die Mehrheit der Fälle von PML ist nach 2 oder mehr Jahren Fingolimod-Behandlung aufgetreten. Außer der Dauer der Fingolimod-Exposition gehören eine vorherige Therapie mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren und/oder eine

schwere Lymphopenie (< 0,5 x 10^9/l) zu den weiteren möglichen Risikofaktoren für PML. Patienten mit erhöhtem Risiko sollten engmaschig hinsichtlich jeglicher Anzeichen oder Symptome einer PML überwacht werden. PML kann nur bei einer vorliegenden JCV-Infektion auftreten. Wird ein JCV-Test durchgeführt, sollte berücksichtigt werden, dass der Einfluss einer Lymphopenie auf die Genauigkeit der Anti-JCV-Antikörper-Tests bei mit Fingolimod behandelten Patienten nicht untersucht wurde. Ein negativer Anti-JCV-Antikörper-Test schließt die Möglichkeit einer anschließenden JCV-Infektion nicht aus. Vor Beginn einer Fingolimod-Behandlung sollte eine MRT-Aufnahme (in der Regel innerhalb von 3 Monaten vor Behandlungsbeginn) als Referenz vorliegen. Bei Routine-MRT-Untersuchungen (gemäß den nationalen und lokalen Empfehlungen) sollten Ärzte auf Läsionen achten, die auf eine PML hindeuten könnten. MRT-Befunde können auffällig sein, bevor klinische Anzeichen oder Symptome auftreten. Jährliche MRT-Untersuchungen sollten als Teil der engmaschigen Überwachung in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten PML-Risiko. Bei mit Fingolimod behandelten Patienten wurden Fälle von asymptomatischer PML berichtet, die auf MRT-Befunden und positiven JCV-DNA-Tests im Liquor basierten. Wird eine PML vermutet, sollte zu diagnostischen Zwecken sofort eine MRT-Untersuchung durchgeführt und die Behandlung mit Fingolimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. Wenn eine PML bestätigt wird, muss die Behandlung mit Fingolimod dauerhaft beendet werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Das Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS) wurde bei Patienten berichtet, die mit Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren, einschließlich Fingolimod, behandelt wurden und die nach der Entwicklung einer PML die Therapie abbrachen. IRIS äußert sich durch eine klinische Verschlechterung des Zustands des Patienten, die schnell eintreten kann, zu schweren neurologischen Komplikationen oder zum Tod führen kann und häufig mit charakteristischen Veränderungen im MRT einhergeht. IRIS trat bei Patienten mit PML in der Regel Wochen bis Monate nach Absetzen des S1P-Rezeptor-Modulators auf. Patienten sollten hinsichtlich der Entwicklung eines IRIS überwacht und die mit IRIS assoziierte Entzündung sollte angemessen behandelt werden.

Infektionen mit humanem Papillomavirus

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

Makulaödem

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

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

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

Leberschäden

Erhöhte Leberenzyme, insbesondere Alanin-Aminotransaminase (ALT) aber auch Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Aspartat-Transaminase (AST) wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Fingolimod behandelt wurden, berichtet. Es wurde auch über einige Fälle von akutem Leberversagen, die eine Lebertransplantation erforderten, und klinisch relevanten Leberschäden berichtet. Anzeichen einer Leberschädigung, einschließlich deutlich erhöhter Leberenzymwerte im Serum und erhöhtem Gesamtbilirubin, traten bereits 10 Tage nach der ersten Dosis auf und wurden auch nach längerer Einnahme berichtet. Im Rahmen klinischer Studien kam es bei 8,0 % der erwachsenen Patienten unter Fingolimod 0,5 mg gegenüber 1,9 % der Placebo-Patienten zu einem Anstieg der ALT auf das 3-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) und darüber. Ein Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN trat bei 1,8 % der Fingolimod- und 0,9 % der Placebo-Patienten auf. In klinischen Studien wurde Fingolimod abgesetzt, falls der Anstieg das 5-Fache des ULN überstieg. Bei erneuter Exposition gegenüber Fingolimod traten bei einigen Patienten erneut erhöhte Lebertransaminasen-Werte auf, was auf einen Zusammenhang mit Fingolimod hindeutet. Im Rahmen klinischer Studien kam es zu allen Zeitpunkten während der Behandlung zu erhöhten Transaminase-Werten, wenngleich die meisten Fälle während der ersten 12 Monate auftraten. Die Serumtransaminase-Werte normalisierten sich innerhalb von rund 2 Monaten nach Absetzen von Fingolimod.

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

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

Vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle (d. h. aus den letzten 6 Monaten) Transaminasen- und Bilirubin-Werte verfügbar sein. Die Lebertransaminasen-Spiegel und Serumbilirubin sollten, in Abwesenheit klinischer Symptome, in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12

der Therapie und regelmäßig danach bis 2 Monate nach Absetzen von Gilenya überprüft werden. Wenn die Lebertransaminasen größer als das 3-Fache, aber kleiner als das 5-Fache der ULN sind ohne gleichzeitige Erhöhung des Serumbilirubins und ohne klinische Symptome, sollte eine häufigere Überwachung einschließlich der Messung von Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP) eingeleitet werden, um festzustellen, ob weitere Erhöhungen auftreten und abzuklären, ob eine alternative Ätiologie der Leberfunktionsstörung vorliegt. Wenn die Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache der ULN oder auf mehr als das 3-Fache der ULN mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins ansteigen, sollte die Behandlung mit Fingolimod unterbrochen werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte fortgesetzt werden. Wenn sich die Serumspiegel wieder normalisieren (einschließlich der Entdeckung einer alternativen Ursache für die Leberfunktionsstörung), kann Gilenya auf der Grundlage einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung für den Patienten wieder gestartet werden.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberfunktionsstörung, z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, sollten die Leberenzymwerte und Bilirubin sofort getestet werden, und die Behandlung sollte abgesetzt werden, wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt. Die Behandlung sollte nicht wieder aufgenommen werden, wenn keine plausible alternative Ätiologie für die Anzeichen und Symptome der Leberschädigung festgestellt werden kann.

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

Auswirkungen auf den Blutdruck

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

In klinischen Studien zu MS zeigten Patienten, die mit Fingolimod 0,5 mg behandelt wurden, einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um etwa 3 mmHg und um etwa 1 mmHg des diastolischen Drucks, der erstmals ca. 1 Monat nach Behandlungsbeginn festzustellen war und während der Behandlung anhielt. In der 2-jährigen placebokontrollierten Studie wurde Hypertonie als Nebenwirkung bei 6,5 % der mit Fingolimod 0,5 mg und 3,3 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Aus diesem Grund sollte der Blutdruck während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen auf die Atemwege

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

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom

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

Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder immunmodulatorischen Therapien

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

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

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

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

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

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

Anwendung zusammen mit potenten CYP450-Induktoren

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

Maligne Erkrankungen

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

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

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Tumefactive Läsionen

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

Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod

Nach Beendigung von Fingolimod wurde bei einigen Patienten in seltenen Fällen eine schwere Krankheitsverschlimmerung nach Markteinführung beobachtet. Im Allgemeinen wurde dies innerhalb von 12 Wochen nach Absetzen von Fingolimod beobachtet, aber auch bis zu 24 Wochen nach Absetzen von Fingolimod berichtet. Beim Absetzen einer Fingolimod-Therapie ist daher Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Fingolimod als notwendig erachtet wird, sollte die Möglichkeit des Wiederauftretens einer außergewöhnlich hohen Krankheitsaktivität berücksichtigt werden und die Patienten sollten auf relevante Anzeichen und Symptome überwacht und bei Bedarf eine geeignete Behandlung eingeleitet werden (siehe untenstehenden Abschnitt „Beendigung der Behandlung“).

Beendigung der Behandlung

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

Nach Beendigung der Fingolimod-Therapie bei PML wird die Überwachung der Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines Immunrekonstitutions-Syndroms (PML-IRIS) empfohlen (siehe obigen Abschnitt „Progressive Multifokale Leukenzephalopathie“).

Auch aufgrund eines möglichen Risikos der Rückkehr von Krankheitsaktivität (siehe obigen Abschnitt „Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod“) ist bei der Beendigung der Fingolimod-Therapie Vorsicht geboten. Wenn das Absetzen von Gilenya erforderlich ist, sollten Patienten während dieser Zeit auf maßgebliche Anzeichen einer möglichen Rückkehr von Krankheitsaktivität überwacht werden.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da Fingolimod die Lymphozytenzahl im Blut über die Umverteilung in sekundäre Lymphorgane reduziert, kann bei Patienten unter Behandlung mit Gilenya die Lymphozytenzahl im peripheren Blut nicht zur Statusbeurteilung der Lymphozyten-Untergruppen her-

angezogen werden. Da die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten reduziert ist, erfordern Laboruntersuchungen der zirkulierenden mononukleären Zellen größere Blutmengen.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapien

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

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

Impfungen

Während und bis zu 2 Monate nach einer Behandlung mit Gilenya kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko beinhalten und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bradykardie-induzierende Substanzen

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von anderen Wirkstoffen auf Fingolimod

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

Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin 600 mg zweimal täglich bei Steady State und eine Einzeldosis von Fingolimod 2 mg reduzierte die AUC von Fingolimod und seinem Metaboliten um ca. 40 %. Andere starke CYP3A4 Enzyminduktoren, z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz und echtes Johanniskraut, können die AUC von Fingolimod und seinem Metaboli-

ten mindestens in diesem Ausmaß reduzieren. Aufgrund der potenziellen Beeinträchtigung der Wirksamkeit sollte ihre gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht erfolgen. Die gleichzeitige Gabe von echtem Johanniskraut wird jedoch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Fingolimod auf andere Wirkstoffe

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

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

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

Schwangerschaft

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

Die folgenden schweren Fehlbildungen wurden am häufigsten berichtet:

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

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

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus ist bekannt, dass der durch Fingolimod modulierte Rezeptor (Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor) während der Embryogenese an der Gefäßbildung beteiligt ist.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien berichtet wurden und auf Spontanberichten oder Literatur beruhen, die aus der Phase nach Markteinführung stammen, werden nachstehend aufgelisted. Die Häufigkeiten wurden entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Influenza Sinusitis
Häufig:	Herpes-Virusinfektionen Bronchitis Tinea versicolor
Gelegentlich:	Pneumonie
Nicht bekannt:	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)** Kryptokokkeninfektionen**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Basalzellkarzinom
Gelegentlich:	Malignes Melanom**** Plattenepithelkarzinom*****
Selten:	Lymphom***
Sehr selten:	Kaposi-Sarkom****
Nicht bekannt:	Merkelzellkarzinom***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Lymphopenie Leukopenie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Nicht bekannt:	Autoimmunhämolytische Anämie*** Periphere Ödeme***
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Hautausschlag, Nesselsucht und Angioödemen nach Behandlungsbeginn*** Immunrekonstitutions-Syndrom (IRIS)**
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depressionen
Gelegentlich:	Depressive Verstimmungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel Migräne
Gelegentlich:	Krampfanfälle
Selten:	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)*
Nicht bekannt:	Schwere Krankheitsverschlimmerung nach Absetzen von Fingolimod***
Augenerkrankungen	
Häufig:	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Makulaödem
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie Atrioventrikulärer Block
Sehr selten:	T-Wellen-Inversion***
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig:	Husten
Häufig:	Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö
Gelegentlich:	Übelkeit***
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Akutes Leberversagen***
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig:	Ekzem Alopezie Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Rückenschmerzen
Häufig:	Myalgie Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Asthenie
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Erhöhte Leberenzyme (erhöhte Alanintransaminase, Gammaglutamyltransferase, Aspartattransaminase)
Häufig:	Gewichtsabnahme*** Erhöhte Triglycerid-Spiegel im Blut
Gelegentlich:	Abnahme der Neutrophilenzahl
* Die Häufigkeitskategorie basiert auf einer geschätzten Exposition von etwa 10 000 Patienten gegenüber Fingolimod in allen klinischen Studien. ** PML, IRIS und Kryptokokkeninfektionen (einschließlich Fälle von Kryptokokkenmeningitis) wurden nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4). *** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Spontanberichten und Literatur. **** Die Häufigkeitskategorie und die Risikobewertung basieren auf einer geschätzten Exposition von mehr als 24 000 Patienten gegenüber Fingolimod 0,5 mg in allen klinischen Studien. ***** Einschließlich Plattenepithelkarzinom der Haut und Morbus Bowen	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

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

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

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

Makulaödeme

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

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

Bradyarrhythmie
Der Therapiebeginn führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und könnte zudem mit einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung assoziiert sein. In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose wurde die maximale Abnahme der Herzfrequenz innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn beobachtet, wobei die mittlere Herzfrequenz unter Fingolimod 0,5 mg um 12–13 Schläge pro Minute abnahm. Eine Herzfrequenz unter 40 Schlägen pro Minute wurde bei erwachsenen Patienten und unter 50 Schlägen pro Minute bei Kindern und Jugendlichen unter Fingolimod 0,5 mg selten beobachtet. Bei kontinuierlicher Einnahme ging die durchschnittliche Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Die Bradykardie war in der Regel asymptomatisch; einige Patienten zeigten allerdings leichte bis moderate Symptome, darunter Hypotonie, Schwindel, Müdigkeit und/oder Palpitationen, die innerhalb der ersten 24 Stunden unter Behandlung wieder abgeklungen waren (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

Respiratorisches System
Unter Gilenya wurde eine geringfügige, dosisabhängige Reduktion der Werte für die Einsekundenkapazität (FEV_1) und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) beobachtet, die in Monat 1 begann und danach stabil blieb. Nach 24 Monaten betrug die Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert (ausgedrückt als Prozentsatz des Sollwertes für FEV_1) 2,7 % unter Fingolimod 0,5 mg und 1,2 % unter Placebo; dieser Unterschied war nach dem Absetzen des Arzneimittels nicht mehr vorhanden. Die Reduktion der DLCO in Monat 24 betrug 3,3 % unter Fingolimod 0,5 mg und 2,7 % unter Placebo (siehe auch Abschnitt 4.4, Auswirkungen auf die Atemwege).

Lymphome
Sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung gab es Fälle von Lymphomen verschiedener Typen, einschließlich eines tödlichen Falles des Epstein-Barr-Virus (EBV)-positiven B-Zell-Lymphoms. Die Inzidenz von Fällen von Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zellen und T-Zellen) war in den klinischen Studien höher als in der Allgemeinbevölkerung erwartet. Es wurden auch einige Fälle von T-Zell-Lymphomen, darunter Fälle von kutanen T-Zell-Lymphomen (Mycosis fungoides) nach Markteinführung berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4, Maligne Erkrankungen).

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

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

Wenn außerdem 6 Stunden nach der ersten Gabe die Herzfrequenz bei Erwachsenen < 45 Schläge pro Minute, bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren < 55 Schläge pro Minute oder bei Kindern im Alter von 10 bis unter 12 Jahren < 60 Schläge pro Minute ist oder wenn das EKG 6 Stunden nach der ersten Gabe neu aufgetretene AV-Blocks 2. Grades oder höhergradige AV-Blockierungen zeigt oder wenn ein QTc-Intervall ≥ 500 ms auftritt, ist zusätzlich eine Fortführung der Überwachung bis zur Rückbildung, mindestens über Nacht, erforderlich. Wenn ein AV-Block 3. Grades zu jeglichem Zeitpunkt während der Überwachungsphase nach der ersten Dosis auftritt, sollte eine verlängerte Überwachung, einschließlich über Nacht, erfolgen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AE01

Wirkmechanismus

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptor 1 auf den Nervenzellen im Zentralnervensystem (ZNS) bindet. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eher eine Umverteilung als eine Depletion der Lymphozyten bewirkt. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass durch diese Umverteilung die Infiltration pa-

thogener Lymphozyten, einschließlich pro-inflammatorischer Th17-Zellen, in das ZNS reduziert wird, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären. Tierexperimentelle Studien und *In-vitro*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Fingolimod auch über die Interaktion mit S1P-Rezeptoren einen Einfluss auf Nervenzellen hat.

Pharmakodynamische Wirkungen

Innerhalb von 4 bis 6 Stunden nach der ersten Gabe von 0,5 mg Fingolimod sinkt die Lymphozytenzahl auf etwa 75 % des Ausgangswerts im peripheren Blut. Bei andauernder täglicher Dosierung nimmt die Lymphozytenzahl über einen Zeitraum von 2 Wochen kontinuierlich ab und erreicht einen Minimalwert von ungefähr 500 Zellen/Mikroliter bzw. von ca. 30 % des Ausgangswerts. 18 % der Patienten erreichten bei mindestens einer Messung einen Minimalwert von unter 200 Zellen/Mikroliter. Die niedrige Lymphozytenzahl bleibt bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe bestehen. Die Mehrheit der T- und B-Lymphozyten zirkuliert regelmäßig durch Lymphorgane. Hauptsächlich diese Zellen werden durch Fingolimod beeinflusst. Etwa 15–20 % der T-Lymphozyten sind Zellen mit Effektor-Memory-Phänotyp, welche für die Immunüberwachung im peripheren Gewebe von Bedeutung sind. Da diese Untergruppe der Lymphozyten normalerweise nicht zu den Lymphorganen wandert, wird sie durch Fingolimod nicht beeinflusst. Innerhalb einiger Tage nach dem Absetzen von Fingolimod ist eine Erhöhung der peripheren Lymphozytenzahl feststellbar; eine Anzahl innerhalb der Normwerte wird typischerweise innerhalb von 1–2 Monaten erreicht. Eine Langzeitdosierung von Fingolimod führt zu einem leichten Absinken der Neutrophilenzahl auf etwa 80 % des Ausgangswertes. Monozyten werden durch Fingolimod nicht beeinflusst.

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

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

Eine Einzel- oder Mehrfachgabe von 0,5 und 1,25 mg Fingolimod über 2 Wochen ist nicht mit einer nachweisbaren Erhöhung des respiratorischen Widerstands, gemessen mittels FEV_1 und FEF_{25-75} (FEF: forcierter expiratorischer Fluss), verbunden. Einzelgaben von Fingolimod-Dosen ≥ 5 mg (dem 10-Fachen der empfohlenen Dosis) waren hingegen mit einer dosisabhängigen Erhöhung des respiratorischen Widerstands assoziiert. Mehrfachgaben von Fingolimod in einer Dosierung von 0,5, 1,25 oder 5 mg sind nicht mit einer Beeinträchtigung der Sauerstoffsättigung oder -entsättigung unter Belastung oder einer erhöhten Reaktivität der Atemwege auf Methacholin verbunden. Patienten unter Fingolimod-Behandlung zeigen eine normale bronchodilatatorische Reaktion auf inhalative Beta-Agonisten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Fingolimod wurde in zwei Studien nachgewiesen, welche die einmal tägliche Gabe von Fingolimod in Dosierungen von 0,5 mg und 1,25 mg an erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) untersuchten. In beiden Studien wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die in den letzten 2 Jahren zwei oder mehr Schübe oder im letzten Jahr einen oder mehr Schübe erlitten hatten. Der Expanded Disability Status Score (EDSS) lag zwischen 0 und 5,5. Eine dritte Studie mit der gleichen erwachsenen Patientenpopulation als Zielgruppe wurde nach der Zulassung von Gilenya abgeschlossen.

Die Studie D2301 (FREEDOMS) war eine 2-jährige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 1 272 Patienten (n = 425 unter 0,5 mg, 429 unter 1,25 mg, 418 unter Placebo). Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 37 Jahre, Dauer der Erkrankung 6,7 Jahre und EDSS-Wert 2,0. Die Ergebnisse der Studie für die Fingolimod-0,5-mg- und die Placebo-Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Zwischen der 0,5- und der 1,25-mg-Dosis wurden bei keinem Endpunkt signifikante Unterschiede festgestellt.

Tabelle 1 Studie D2301 (FREEDOMS): Wichtigste Ergebnisse

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

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

Vergleichbare Ergebnisse konnten in einer replizierten 2-jährigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie unter Fingolimod mit 1 083 Patienten (n = 358 unter 0,5 mg, 370 unter 1,25 mg, 355 unter Placebo) mit RRMS (D2309; FREEDOMS 2) gezeigt werden. Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 41 Jahre, Dauer der Erkrankung 8,9 Jahre und EDSS-Wert 2,5.

Tabelle 2 Studie D2309 (FREEDOMS 2): Wichtigste Ergebnisse

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

Die Studie D2302 (TRANSFORMS) war eine einjährige, randomisierte, doppelblinde, wirkstoffkontrollierte (Interferon beta-1a) Phase-III-Studie im Double-Dummy-Design an 1 280 Patienten (n = 429 unter 0,5 mg, 420 unter 1,25 mg, 431 unter Interferon beta-1a, 30 µg als intramuskuläre Injektion einmal wöchentlich). Die medianen Werte der Ausgangscharakteristika waren: Alter 36 Jahre, mediane Dauer der Erkrankung 5,9 Jahre und EDSS-Wert 2,0. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 3 aufgelistet. Für keinen Endpunkt gab es signifikante Unterschiede zwischen der 0,5-mg- und der 1,25-mg-Dosierung von Gilenya.

Tabelle 3 Studie D2302 (TRANSFORMS): Wichtigste Ergebnisse

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a, 30 µg
Klinische Endpunkte		
Jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)	0,16**	0,33
Prozentsatz schubfreier Patienten nach 12 Monaten	83 %**	71 %
Anteil Patienten mit nach 3 Monaten bestätigter Behinderungsprogression†	6 %	8 %
Hazard Ratio (95%-KI)	0,71 (0,42; 1,21)	
MRT-Endpunkte		
Mediane (mittlere) Anzahl neuer oder vergrößerter T2-Läsionen über 12 Monate	0,0 (1,7)*	1,0 (2,6)
Mediane (mittlere) Anzahl der Gd-anreichernden Läsionen nach 12 Monaten	0,0 (0,2)**	0,0 (0,5)
Mediane (mittlere) prozentuale Veränderung des Gehirnvolumens über 12 Monate	-0,2 (-0,3)**	-0,4 (-0,5)

† Behinderungsprogression definiert als Zunahme des EDSS um 1 Punkt bestätigt nach 3 Monaten
* p < 0,01, ** p < 0,001 im Vergleich zu Interferon beta-1a
Alle Analysen klinischer Endpunkte beziehen sich auf die Intent-to-treat-Population. Die MRT-Analysen umfassen alle auswertbaren Daten.

Patienten, die die 12-monatige TRANSFORMS-Hauptstudie beendet hatten, konnten in einer Dosis-verblindeten Verlängerungsstudie (D2302E1) eingeschlossen werden und Fingolimod erhalten. Insgesamt wurden 1 030 Patienten eingeschlossen, von diesen Patienten erhielten jedoch 3 Patienten keine Behandlung (n = 356 weiterhin unter 0,5 mg, 330 Patienten weiterhin unter 1,25 mg, 167 Patienten wechselten von Interferon beta-1a auf 0,5 mg und 174 Patienten wechselten von Interferon beta-1a auf 1,25 mg). Nach 12 Monaten (Monat 24) waren noch 882 Patienten (86 %) eingeschlossen. Zwischen den Monaten 12 und 24 betrug die ARR für Patienten unter 0,5 mg Fingolimod in der Hauptstudie, die weiterhin 0,5 mg einnahmen, 0,20 (0,19 in der Hauptstudie). Bei Patienten, die von Interferon beta-1a auf 0,5 mg Fingolimod wechselten, betrug die ARR 0,33 (0,48 in der Hauptstudie).

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

Tabelle 4 Studie D2311 (PARADIGMS): Wichtigste Ergebnisse

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

Fingolimod wird langsam (t_{max}: 12–16 Stunden) und umfassend (≥ 85 %) resorbiert. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 93 % (95%-Konfidenzintervall: 79–111 %). Steady-State-Blutkonzentrationen werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 1–2 Monaten erreicht und sind etwa 10-mal so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

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

Verteilung

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

Fingolimod verteilt sich extensiv im Körpergewebe, wobei das Distributionsvolumen ca. 1 200 ± 260 Liter beträgt. Eine Studie an vier gesunden Probanden, die eine einzelne intravenöse Dosis eines Radiojod-markierten Analogons von Fingolimod erhielten, zeigte, dass Fingolimod in das Gehirn übertritt. In einer Studie an 13 männlichen Multiple-Sklerose-Patienten, die 0,5 mg Fingolimod pro Tag erhielten, war die durchschnittliche Menge an Fingolimod (und Fingolimod-Phosphat) im Ejakulat unter Steady-State-Bedingungen ungefähr 10 000-mal niedriger als die oral angewendete Dosis (0,5 mg).

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Nach oraler Anwendung werden ungefähr 81 % der eingenommenen Dosis als inaktive Metaboliten langsam in den Urin ausgeschieden. Fingolimod und Fingolimod-Phosphat werden nicht unverändert in den Urin ausgeschieden, sind jedoch die Hauptkom-

ponenten in Fäzes, mit einem Anteil von jeweils weniger als 2,5 % der Dosis. Nach 34 Tagen werden 89 % der eingenommenen Dosis wiedergefunden.

Linearität

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

Charakteristika spezieller Patientengruppen

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Fingolimod wurde bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen untersucht. Die Hauptzielorgane waren bei mehreren Spezies das Lymphsystem (Lymphopenie und lymphoide Atrophie), die Lunge (Gewichtszunahme, Hypertrophie der glatten Muskulatur an der bronchoalveolären Verbindung) und das Herz (negativ-chronotroper Effekt, Blutdruckanstieg, perivaskuläre Veränderungen und Myokarddegeneration); sowie nur bei Ratten, die Blutgefäße (Vaskulopathie), bei einer Dosierung von 0,15 mg/kg oder höher in einer zweijährigen Studie; dies entspricht etwa einer 4-fachen Spanne im Vergleich zur humantherapeutischen systemischen Exposition (AUC) bei einer täglichen Dosis von 0,5 mg.

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

In tierexperimentellen Studien zeigte Fingolimod weder mutagene noch klastogene Wirkungen.

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

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

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

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

Studien an juvenilen Tieren

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

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

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

Drucktinte
Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

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

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

Drucktinte
Schellack (E 904)
Ethanol
2-Propanol (Ph.Eur.)
Butan-1-ol
Propylenglycol (E 1520)
Gereinigtes Wasser
Konzentrierte Ammoniak-Lösung (E 527)
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Dimeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

3 Jahre

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 oder 28 Hartkapseln.
Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 x 1 Hartkapseln.

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7, 28 oder 98 Hartkapseln.
Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 oder 28 Hartkapseln in Wallets oder Bündelpackungen zu 84 (3 Packungen à 28) Hartkapseln in Wallets.
Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium mit 7 x 1 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Gilenya 0,25 mg Hartkapseln

EU/1/11/677/007-009

Gilenya 0,5 mg Hartkapseln

EU/1/11/677/001-006
EU/1/11/677/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. März 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/gilenya-rm heruntergeladen werden.



V037