



## **Überarbeitete Empfehlung, wann die Überwachung analog zur Erstgabe von Gilenya (Fingolimod) wiederholt werden sollte**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

im April 2012 hat Novartis Sie über weitergehende Maßnahmen zur Überwachung der Erstgabe von Gilenya im Zusammenhang mit vorübergehender Abnahme der Herzfrequenz und atrio-ventrikulären Überleitungsverzögerungen bei Initiierung der Behandlung informiert. Diese Empfehlungen wurden in die Fachinformation übernommen.

Der vorliegende Brief liefert Empfehlungen zur wiederholten „kardiovaskulären Überwachung analog zur Erstgabe“ bei Patienten mit Therapieunterbrechungen und bei Patienten, die nach der ersten Dosis eine pharmakologische Behandlung benötigten, um bradyarrhythmie-bedingte Symptome zu behandeln.

### **Neue Empfehlungen: Unterbrechung der Behandlung**

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

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

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

### **Patienten, die nach der ersten Dosis eine pharmakologische Behandlung benötigten, um bradyarrhythmie-bedingte Symptome zu behandeln**

Wie in der aktuellen Fachinformation beschrieben sollten Patienten, die während der Erstgabe-Überwachung eine pharmakologische Intervention benötigten, über Nacht in einer medizinischen Einrichtung überwacht werden.

Bei diesen Patienten wird empfohlen, das Erstgabe-Monitoring auch bei der zweiten Dosis zu wiederholen.

Diese Empfehlungen werden in neue Versionen von Fachinformation und Patienteninformation übernommen und sind ab sofort für alle Patienten unter Gilenya Behandlung gültig.

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsaspekten**

Es ist bekannt, dass die Auswirkungen von Gilenya auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung erneut auftreten können, wenn die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen wird. Weitere Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie und zur Dosisfindung zeigen, dass das Risiko des Auftretens dieser Auswirkungen abhängig ist von der Dauer der Unterbrechung und der Gesamtdauer der bisherigen Gilenya Behandlung.

Die aktualisierte Empfehlung aus der Fachinformation zum Behandlungsmanagement von vorübergehender Abnahme der Herzfrequenz und atrioventrikulären Überleitungsstörungen nach Behandlungsbeginn mit Gilenya finden Sie im Anhang.

Der Inhalt dieses Schreibens wurde mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

### **Aufforderung zur Meldung**

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Gilenya melden.

Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollten gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: 0228/207-5207 oder elektronisch über das Internet an: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) > Pharmakovigilanz > Formulare.

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten auch an den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH per Fax (0911/273-12985) oder per E-Mail ([ams.novartis@novartis.com](mailto:ams.novartis@novartis.com)) gemeldet werden.

### **Weitere Informationen**

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von Gilenya benötigen, wenden Sie sich bitte an: Novartis Pharma GmbH, Infoservice, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg, Telefon 0800/8436633 (kostenfrei aus dem deutschen Fest- und Mobilfunknetz), Fax 0911/273-12160, E-Mail: [Infoservice.novartis@novartis.com](mailto:Infoservice.novartis@novartis.com).

### **Anhang**

Auszug aus den aktualisierten Produktinformationen (Veränderungen wurden markiert).

Mit freundlichen Grüßen  
Novartis Pharma GmbH



Prof. Dr. med. Lothar Färber  
Medizinischer Direktor



Dr. med. Andreas Kreiß  
Leiter Arzneimittelsicherheit / Stufenplanbeauftragter

## Anhang

### Aktualisierte Abschnitte aus der überarbeiteten Fach- und Patienteninformation

(Aktualisierte Textabschnitte bezüglich der überarbeiteten Empfehlungen sind **fett gedruckt und unterstrichen**)

## Fachinformation

### 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

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

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

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Bradyarrhythmie

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

Nach der ersten Einnahme von Gilenya setzt die 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 und wird an den darauffolgenden Behandlungstagen zunehmend abgeschwächt. Bei kontinuierlicher Einnahme kehrt die Herzfrequenz innerhalb eines Monats auf den Ausgangswert zurück. Die Überleitungsstörungen waren üblicherweise vorübergehend und asymptomatisch. Sie erforderten in der Regel keine Behandlung und waren innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn abgeklungen. Falls notwendig, kann die durch Fingolimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

Alle Patienten müssen vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis mit einem EKG und Blutdruckmessungen überwacht werden. Alle Patienten müssen für den Zeitraum von 6 Stunden

mit stündlichen Messungen von Puls und Blutdruck auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie überwacht werden. Es wird eine kontinuierliche (Echtzeit-)EKG-Überwachung während dieser ersten 6 Stunden empfohlen.

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

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

Aufgrund des Risikos von schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen, sollte Gilenya nicht an Patienten mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz 2 oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinusatrialen Blockierungen, mit anamnestisch bekannter symptomatischer Bradykardie oder wiederkehrenden Synkopen oder Patienten mit signifikanter QT-Verlängerung (QTc >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer)) verabreicht werden. Da eine erhebliche Bradykardie bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzerkrankung (einschließlich Angina pectoris), zerebrovaskulärer Erkrankung, anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz, anamnestisch bekanntem Herzstillstand, unkontrollierter Hypertonie oder schwerer Schlafapnoe sehr schlecht toleriert werden kann, sollte Gilenya diesen Patienten nicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Gilenya nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Wird bei diesen Patienten die Behandlung mit Gilenya in Betracht gezogen, sollte vor Behandlungsbeginn die Konsultation eines Kardiologen erfolgen, um die am besten geeignete Überwachung festzulegen. Hierbei wird eine verlängerte Überwachung, mindestens über Nacht, für den Therapiebeginn empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Die Erfahrungen bei der Anwendung von Gilenya sind begrenzt bei Patienten, die gleichzeitig mit Beta-Blockern, Kalziumkanal-Blockern, die eine Abnahme der Herzfrequenz herbeiführen (z.B. Verapamil, Diltiazem oder Ivabradin), oder anderen Wirkstoffen, die die Herzfrequenz verlangsamen können (z.B. Digoxin, Cholinesterasehemmern oder Pilocarpin), behandelt werden.

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

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

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

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

## Patienteninformation

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

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

Ihr Arzt wird Sie darum bitten, nach der ersten Einnahme von Gilenya für mindestens 6 Stunden in der Praxis oder Klinik zu bleiben, damit stündlich Puls und Blutdruck gemessen werden, um im Falle einer Nebenwirkung, die zu Beginn der Behandlung auftreten kann, erforderliche Maßnahmen einleiten zu können. Es sollte ein EKG vor der Erstgabe von Gilenya und nach der sechsständigen Überwachung durchgeführt werden. Es kann sein, dass Ihr Arzt während der 6 Stunden Ihr Herz mittels EKG kontinuierlich überwacht. Wenn Sie nach der sechsständigen

Überwachung eine sehr langsame oder verringerte Herzfrequenz haben, oder wenn Ihr EKG Auffälligkeiten zeigt, kann es sein, dass Sie für einen längeren Zeitraum überwacht werden müssen (mindestens für 2 weitere Stunden und möglicherweise über Nacht), bis sich diese zurückgebildet haben. **Das Gleiche kann gelten, wenn Sie die Behandlung mit Gilenya nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, in Abhängigkeit von der Dauer der Unterbrechung und der Dauer der vorhergehenden Gilenya-Einnahme.**

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

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

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

### **3. Wie ist Gilenya einzunehmen?**

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

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

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

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