

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2011 steht mit Fingolimod (Gilenya®) ein Medikament in Tablettenform zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung. Gilenya® wurde in großen klinischen Studien an MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform getestet und hat sich bezüglich der Reduzierung von Krankheitsschüben und in einer Studie (FREEDOMS I) bezüglich des Fortschreitens der Behinderung als wirksam erwiesen. In der Europäischen Union ist Gilenya® für Erwachsene mit besonders aktiv verlaufende MS-Formen und bei mangelhaftem oder fehlendem Ansprechen der Krankheit auf ein Therapeutikum für milde/moderate Verlaufsformen (z. B. Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid) in einer Dosis von 0,5mg/Tag zugelassen. Das Medikament kann auch zur Ersttherapie der MS eingesetzt werden, wenn die Erkrankung sehr aktiv verläuft (d. h. wenn in einem Jahr mindestens zwei Schübe mit bleibender körperlicher Behinderung aufgetreten sind und kernspintomografisch Krankheitsaktivität nachweisbar ist). Fingolimod ist für Kinder mit hochaktiver schubförmiger MS ab dem zehnten Lebensjahr zugelassen, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen hochaktiven Krankheitsverlauf haben. Je nach Körpergewicht kommen 0,25 mg/Tag (Körpergewicht 40 kg oder weniger) oder 0,5 mg (Körpergewicht über 40 kg) zum Einsatz.

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse mit Blick auf die Wirksamkeit des Medikaments, aber auch auf mögliche Nebenwirkungen informieren.

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der zugelassenen Dosis von 0,5 mg/Tag (Hartkapsel) reduzierte Gilenya® die durchschnittliche jährliche Schubrate um ca. 50 % sowohl in der Studie, in der die Substanz gegen Placebo getestet wurde (FREEDOMS I und II) als auch in der Studie, in der die Testung gegen IFN-β1a (Avonex®) erfolgte (TRANSFORMS). Bei Kindern über 10 Jahren zeigte Fingolimod ebenfalls eine deutliche Reduktion der Schubrate um mehr als 80 % (PARADIGMS). Bei Kindern mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger kam in dieser Studie eine reduzierte Dosis von 0,25 mg/Tag zum Einsatz.

Fingolimod ist eine Substanz, die bewirkt, dass bestimmte weiße Blutkörperchen, auch diejenigen, die mutmaßlich die MS verursachen, in Lymphknoten zurückgehalten werden. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten kann. In den Studien zeigte sich jedoch, dass dies kein alltagsrelevantes Problem darstellt. Allerdings waren in den Studien Patienten mit chronischen Infektionen ausgeschlossen. Daher ist wichtig, dass Sie Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt über chronische Infektionen in der Vorgeschichte oder anderweitige Erkrankungen, die auf eine Abwehrschwäche Ihres Immunsystems hindeuten, informieren. Auch ist es bei Einnahme von Gilenya® aus diesem Grund streng verboten, zusätzliche Medikamente einzunehmen, die das Immunsystem schwächen (wie z. B. Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat, Teriflunomid).

Nebenwirkungen:

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Therapie mit Gilenya® auftreten können, betreffen eine Verlangsamung der Pulsfrequenz (nur nach Einnahme der ersten Kapsel Gilenya® und in der Regel nicht mehr bei den Folgegaben) und eine mögliche Erhöhung der Leberwerte. Falls Sie an einer chronischen Lungenerkrankung leiden (COPD), sollten regelmäßige Untersuchungen der Lungenfunktion erfolgen, da Gilenya® im Einzelfall zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen kann. Ihre behandelnde Ärztin/Ihr behandelnder Arzt ist angehalten, diese möglichen Nebenwirkungen von Gilenya® im Auge zu behalten.

Auf fünf spezifische Nebenwirkungen von Gilenya® möchten wir gesondert hinweisen:

▶ In den Studien traten (bei über 2.500 behandelten Patienten) zwei Fälle schwerer und letztlich tödlich verlaufender Infektionen mit Herpesviren auf. Beide schwerwiegenden Komplikationen traten allerdings unter einer höheren Dosis des Medikaments auf, die bei Ihnen nicht zum Einsatz kommt. Zum einen handelte es sich um eine Erstinfektion mit dem Varizella-Zoster-Virus, das die Windpocken verursacht. Eine solche Infektion ist wahrscheinlich nur gefährlich, wenn es unter der Behandlung mit Gilenya® tatsächlich zu einer Erstinfektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZ-Virus) kommt, d. h. wenn Sie weder gegen Windpocken geimpft wurden noch als Kind Windpocken hatten. Es wird deshalb empfohlen, vor Behandlungsbeginn einen Bluttest durchzuführen, um herauszufinden, ob Sie mit dem VZV schon Kontakt hatten (Blutabnahme). Sollten keine Antikörper gegen VZV nachweisbar sein, wird dringend empfohlen, eine Impfung gegen VZV durchzuführen und erst vier Wochen nach erfolgter Impfung mit Gilenya® zu beginnen.

Der zweite Fall einer schweren Herpesvirus-Infektion war eine Hirnentzündung mit dem Herpes-simplex-Virus (HSV) unter Therapie mit Gilenya®. Eine Impfung gegen HSV ist nicht verfügbar. Es existiert aber eine wirksame Therapie für eine Hirnentzündung mit Herpes-simplex-Viren. Unter Fingolimod werden sehr selten sogenannte opportunistische Infektionen des Gehirns beobachtet. Hierzu zählen Pilzinfektionen (z. B. mit Kryptokokken) und Virusinfektionen (z. B. mit dem eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachenden JC-Virus). Daher sollten Sie bei Symptomen, die auf eine Infektion des Gehirns deuten (z. B. Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Orientierungsstörungen, Bewusstseinstörung, epileptische Anfälle und evtl. Fieber und Kopfschmerzen), sofort Ihren Neurologen konsultieren, der dann eine entsprechende Abklärung einleiten wird.

▶ Gilenya® sollte bei Patienten mit Herz- und Gefäßerkrankungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit verzögerter Erregungsleitung im Herzen oder niedrigem Pulsschlag zu. Sollten Sie mit herzwirksamen Medikamenten behandelt werden, muss sichergestellt sein, dass diese Medikamente die Erregungsleitung am Herzen nicht beeinflussen.

▶ In den Studien wurden vereinzelt Fälle von Netzhautschwellungen im Augenhintergrund mit möglichem Verlust des Sehvermögens infolge eines sogenannten Makulaödems beobachtet. In den meisten Fällen traten diese Probleme etwa drei Monate nach Beginn der Gilenya®-Therapie auf. Die Reduktion des Sehvermögens war nach Absetzen von Gilenya® in der Regel reversibel. Gefährdet sind insbesondere Patienten, die zusätzlich an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) leiden oder eine Uveitis (Aderhautentzündung des Auges) in der Vorgeschichte hatten. Wird das Makulaödem rechtzeitig erkannt, können weitergehende Schädigungen der Netzhaut verhindert werden. Es wird daher empfohlen, bei den genannten „Risikopatienten“ vor Beginn der Behandlung mit Gilenya® und drei Monate nach Beginn der Behandlung eine Untersuchung der Netzhaut durch den Augenarzt, die in der Regel einen Sehtest und eine Spiegelung der Netzhaut umfasst, vornehmen zu lassen. Das Risiko bei Augengesunden ist als gering einzustufen. Trotzdem sollte jede Sehverschlechterung unter Gilenya® augenärztlich abgeklärt werden.

▶ Unter Behandlung mit Gilenya® können Hauttumoren auftreten. Das Auftreten von Basaliomen (Basalzellkarzinomen), die in der Regel keine Absiedlungen bilden, unter der Therapie mit Gilenya® wird als häufige Nebenwirkung (zwischen 1 % und 10 % der behandelten Patienten) angesehen. Melanome sind eine gelegentliche Nebenwirkung von Gilenya® (zwischen 0,1 % und 1 % der behandelten Patienten). Sollten Sie hier entsprechende Hautveränderungen bemerken, sollten Sie das Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt mitteilen. In diesem Fall ist dann eine zusätzliche Untersuchung durch einen Hautarzt angezeigt.

▶ Unter der Therapie mit Gilenya® traten zwei tödlich verlaufende Fälle einer sehr seltenen Bluterkrankung, dem hämophagozytischen Syndrom, auf. Die Ursache dieser Erkrankung ist nicht vollständig verstanden, es handelt sich aber wahrscheinlich um eine Fehlregulation des Immunsystems, die sich durch Fieber und Lymphknotenschwellung bemerkbar macht. Sollten Sie unter Fingolimod Fieber oder Lymphknotenschwellungen bemerken, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Hausarzt, um ggf. weitere Untersuchungen zu veranlassen.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Gilenya® darf nicht während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit eingenommen werden. Daher ist während der Einnahme von Gilenya® und bis zwei Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchzuführen.

Sicherheitsabstände:

Gilenya® darf nur nach längerem Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt beispielsweise nach Absetzen von Teriflunomid (Aubagio®) mindestens vier Wochen. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist eine Auswaschung der Therapie vor Umstellung notwendig. Nur in seltenen Fällen wird eine Umstellung von einem S1P-Rezeptor-Modulator auf einen anderen erfolgen. Hier sollte eine Auswaschphase von vier bis sechs Wochen eingehalten werden, bevor der neue S1P-Rezeptor-Modulator eindosiert wird. Nach Absetzen von Natalizumab (Tysabri®) muss eine Wartezeit von mindestens sechs bis acht Wochen eingehalten werden, bevor mit Gilenya® begonnen werden kann. Außerdem ist vor Beginn der Behandlung unbedingt ein MRT des Schädels durchzuführen, um eine durch Natalizumab verursachte und klinisch noch inapparente PML soweit möglich auszuschließen. Nach Absetzen von Azathioprin, Methotrexat oder Mitoxantron sollte die Wartezeit mindestens drei Monate betragen, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Alemtuzumab (Lemtrada®), Ocrelizumab (Ocrevus®) und Ofatumumab mindestens sechs bis zwölf Monate. Durch entsprechende Bluttests muss dokumentiert werden, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wieder hergestellt ist, bevor mit Gilenya® begonnen werden kann. Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko voranging, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung einer/eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologin/Neurologen erfolgen.

Therapiekontrolle:

Vor der Ersteinnahme einer Gilenya® Kapsel muss ein aktuelles EKG vorliegen (nicht älter als 1 Woche). Während einer sechsstündigen Beobachtungsphase werden Sie außerdem mittels EKG überwacht. Zusätzlich werden Ihr Blutdruck und Ihre Herzfrequenz stündlich kontrolliert. Der Überwachungszeitraum muss ggf. verlängert werden, wenn sich bei Ihnen kardiale Auffälligkeiten zeigen. Im Anschluss an die Monitoringphase wird erneut eine EKG-Untersuchung durchgeführt. Sollten Sie die Einnahme von Gilenya® für einen oder mehrere Tage während der ersten zwei Behandlungswochen, mehr als sieben Tage während der dritten und vierten Behandlungswoche oder mehr als zwei Wochen bei eindosiertem Therapieregime unterbrechen, wird eine sechsstündige Überwachung der Herzfrequenz erneut notwendig. Diese Untersuchungen sind wichtig, da Gilenya® bei Erstdosierung eine Verlangsamung der Impulsüberleitung vom rechten Herzvorhof auf die Herzkammern verursachen kann.

Wir empfehlen, dass Sie alle drei Monate von Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt (Neurologen) gesehen werden. Es sollten außerdem Kontrollen des Blutbilds und der Leberwerte in regelmäßigen Abständen erfolgen. Auch empfehlen wir, dass Ihre behandelnde Neurologin/Ihr behandelnder Neurologe mindestens jährlich eine MRT des Gehirns anfertigen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall eine aktuelle MRT und gegebenenfalls eine Liquorpunktion erfolgen, wenn neue neurologische Symptome auftreten, um Ursachen wie z.B. eine Hirninfektion so früh wie möglich zu erkennen.

Absetzen von Gilenya®:

Ist das Absetzen von Gilenya® geplant, weil z.B. Nebenwirkungen aufgetreten sind oder weil die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose nicht ausreichend kontrolliert wird, ist zu beachten, dass bei einigen Patienten (etwa 10 %) in einem Zeitraum von zwei bis vier Monaten nach Absetzen von Gilenya® eine verstärkte Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose beobachtet wurde (sog. Rebound). Dies war vor allem dann der Fall, wenn die Patienten schon vor Eindosierung von Gilenya® eine hohe Krankheitsaktivität hatten oder wenn das Medikament nur unzureichend wirksam war. Es sollte daher in diesen Fällen schon vor dem Absetzen eine Strategie für eine Anschlussbehandlung festgelegt werden.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z.B. epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, halbseitige Sehstörungen, Sprachstörungen) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihren behandelnden Ärzten ein. Insbesondere Chemotherapien oder Immunsuppressiva dürfen unter Gilenya®-Therapie nicht angewendet werden.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik-/Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Gilenya®

Ich habe die Packungsbeilage von Gilenya® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, den ich von meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Gilenya® ausdrücklich zu.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Für minderjährige Patient/innen

Unterschrift Erziehungsberechtigte/r

Ort, Datum

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

- | | | | |
|---|--|--|--|
| 1. Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 8. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapie)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 2. Hatten Sie jemals eine Aderhautentzündung am Auge (Uveitis)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 9. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z.B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 3. Leiden Sie an einer Herzkrankheit, insbesondere an einer Herzrhythmusstörung (veränderter Herzschlag)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 10. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z.B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 4. Nehmen Sie Medikamente wegen einer Herzerkrankung ein? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 11. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 5. Leiden Sie an einer chronischen Lungenerkrankung (COPD, Lungenfibrose)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 12. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 6. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (Leberzirrhose)? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | 13. Sind in Ihrer Familie Fälle eines hämophagozytischen Syndroms aufgetreten? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein |
| 7. Hatten Sie in der Vergangenheit eine Windpockeninfektion oder wurden Sie gegen Windpocken geimpft? | <input type="checkbox"/> ja
<input type="checkbox"/> nein | | |

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen: