

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФИНГОЛИМОД-НАТИВ

Регистрационный номер: ЛП-004495

Торговое наименование препарата: Финголиמוד-натив

Международное непатентованное наименование: финголиמוד

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Наименование ингредиента	Содержание, мг
<i>Действующее вещество:</i>	
Финголимода гидрохлорид	0,56
(в пересчете на финголиמוד)	(0,50)
<i>Вспомогательные вещества:</i>	
Маннитол	46,48
Магния стеарат	0,96
<i>Состав корпуса капсулы:</i>	
Желатин	до 100 %
Титана диоксид	2,0 %
<i>Состав крышечки капсулы:</i>	
Желатин	до 100 %
Титана диоксид	1,0 %
Оксид железа желтый	0,5 %

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 3 с белым непрозрачным корпусом и желтой непрозрачной крышкой. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Иммунодепрессивное средство. Средство для лечения рассеянного склероза.

Код АТХ: L04AA27

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимодфосфата. В наномолярных концентрациях финголимодфосфат связывается с S1P-рецепторами 1, 3 и 4 типов на поверхности лимфоцитов и быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), связываясь с S1P-рецепторами 1, 3 и 5 типов на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимодфосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов.

Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

В течение 4-6 часов после однократного приема финголимод в дозе 0,5 мг количество лимфоцитов в плазме крови снижается приблизительно до 75 % от исходного значения. При длительном ежедневном применении финголимод количество лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2-х недель, достигая минимального показателя 500 клеток/мкл или приблизительно 30 % от исходного значения. У 18 % пациентов отмечается (по крайней мере, однократное) снижение количества лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При регулярном приеме финголимод снижение количества лимфоцитов сохраняется. Поскольку большинство Т- и В-лимфоцитов постоянно проходят через лимфоидные органы, влияние финголимод на эти клетки выражено в наибольшей степени. Однако около 15-20 % Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками памяти и играющими важную роль в периферическом иммунном контроле, не проходят через лимфоидные органы и не подвержены воздействию финголимод.

В течение нескольких дней после прекращения приема финголимод в плазме крови отмечается повышение количества лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после отмены терапии. Постоянный прием финголимод приводит к небольшому снижению количества нейтрофилов приблизительно до 80 % от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимод.

Имеются данные, что при применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС; средний балл по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) – 2,0) финголимод в дозе 0,5 мг снижает частоту клинических обострений заболевания на 54 %, у 70 % пациентов отмечается стабильная ремиссия в течение 2-х лет.

Финголимод достоверно снижает риск прогрессирования нетрудоспособности. При применении финголимода достоверно увеличивается время до наступления 3-месячного и 6-месячного периодов подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей). Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с РРС на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

Фармакокинетика

Фармакологически активным метаболитом является (S)-энантиомер финголимодфосфат.

Всасывание

При приеме внутрь абсорбируется ≥ 85 % дозы. Всасывание финголимода происходит медленно. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 12-16 часов.

Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93 %. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 месяцев регулярного приема финголимода (1 раз в сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. После многократного приема 0,5 мг 1 раз в сутки концентрации финголимода и финголимодфосфата повышаются, вероятно, пропорционально дозе.

Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию (C_{max}) или экспозицию (AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») финголимода или финголимодфосфата.

Распределение

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови составляет 86 %). Финголимодфосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция метаболита в клетках крови – < 17 %). Финголимод и финголимодфосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (> 99 %). Связь финголимода и финголимодфосфата с белками плазмы крови не изменяется у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200 ± 260 л).

Финголимод проникает в головной мозг. Имеются данные, что у пациентов с РРС, получавших в равновесном состоянии финголимод в дозе 0,5 мг, в семенной жидкости обнаруживается количество финголимода (или финголимодфосфата) в 10000 раз ниже,

чем исходная доза (0,5 мг).

Метаболизм

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимодфосфата и за счет окислительной биотрансформации, главным образом, изоферментом CYP4F2, и, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита с формированием фармакологически неактивных неполярных аналогов финголимодцерамида.

Имеются данные, что после однократного перорального приема финголимода в плазме крови определяются (в течение приблизительно 1 месяца) неизменный финголимод (23,3 %), финголимодфосфат (10,3 %) и неактивные метаболиты (M3 – кислый карбоксильный метаболит (8,3 %), конъюгаты метаболитов с керамидом M29 (8,9 %) и M30 (7,3 %)).

Выведение

Плазменный клиренс финголимода составляет $6,3 \pm 2,3$ л/ч, средний кажущийся период полувыведения ($T_{1/2}$) – 6-9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголимодфосфата в плазме крови в терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному периоду полувыведения.

После приема внутрь около 81 % дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов. Неизмененные финголимод и финголимодфосфат не выводятся почками, но являются основными соединениями в кале (количество каждого < 2,5 % от дозы). В течение 1 месяца выводится около 89 % дозы финголимода.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику финголимода и финголимодфосфата.

Пациенты с нарушениями функции почек

Нарушения функции почек тяжелой степени приводят к повышению C_{max} и AUC финголимода на 32 % и 34 %, финголимодфосфата – на 25 % и 14 % соответственно.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение финголимода у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) приводит к повышению AUC финголимода на 12 %, 44 % и 103 % соответственно.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести $T_{1/2}$ остается неизменным, у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени – увеличивается на 49-50 %. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени

(класс С по шкале Чайлд-Пью) C_{\max} финголимодфосфата снижается на 22 %, а AUC увеличивается на 38 %.

Данные о фармакокинетике финголимодфосфата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести отсутствуют.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Механизм элиминации финголимода и результаты популяционных фармакокинетических исследований позволяют предположить, что коррекции дозы финголимода у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется. Однако клинический опыт применения финголимода в данной группе пациентов ограничен.

Показания к применению

- Ремиттирующий рассеянный склероз – для уменьшения частоты клинических обострений заболевания и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Противопоказания

- Выявленный иммунодефицитный синдром.
- Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или в прошлом.
- Активные фазы тяжелых инфекций, хронических инфекций (гепатиты, туберкулез).
- Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе, за исключением базально-клеточного рака кожи.
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

Следует с осторожностью применять финголимод у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (ограниченное количество данных по применению), у пациентов с сахарным диабетом (риск развития макулярного отека), а также при наличии увеита в анамнезе.

Брадикардия

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца финголимод не следует применять у пациентов с атриовентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) II степени типа Мобитц II или выше, синдромом слабости синусового узла или синоатриальной блокадой. Поскольку выраженная брадикардия может плохо переноситься пациентами с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной

недостаточностью, остановкой сердца в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, препарат Финголимод-натив не следует применять у таких пациентов. Поскольку применение финголимода приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Финголимод-натив не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT (женщины – $QTc > 470$ мс, мужчины $QTc > 450$ мс). При необходимости применения финголимода у данной группы пациентов требуется консультация кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, возможно до утра следующего дня.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с низкой ЧСС в покое – менее 55 ударов в минуту (низкая ЧСС, не связанная с нарушениями функции сердца), при одновременном применении β -адреноблокаторов, с обмороком в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Перед началом лечения финголимодом врачу следует проинформировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о серьезном риске для плода и необходимости применения эффективной контрацепции в течение 2-3 месяцев после окончания лечения, что обусловлено длительным периодом выведения финголимода и сохраняющимся риском для плода.

Необходимо исключить беременность до начала лечения финголимодом. В случае если беременность диагностирована во время применения препарата Финголимод-натив, терапию необходимо отменить. Доступные данные позволяют предположить, что применение финголимода у мужчин не ассоциировано с увеличением риска развития токсических эффектов в отношении плода. Согласно результатам экспериментальных исследований отрицательное влияние финголимода на фертильность маловероятно.

Есть данные о репродуктивной токсичности финголимода, включающей гибель плода и пороки развития органов, особенно незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того, рецепторы сфингозин-1-фосфата, на которые воздействует финголимод, вовлечены в процесс формирования сосудов во время эмбриогенеза. В настоящее время нет данных о влиянии финголимода на формирование сердечно-сосудистой системы у человека. Данные по применению финголимода во время беременности крайне ограничены.

Нет данных о влиянии финголимода на родовую деятельность и исход родов.

В экспериментальных исследованиях на лактирующих животных, получавших финголимод, отмечалось выделение финголимода с молоком. Учитывая теоретическую

возможность развития нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко женщин, принимающих финголимод, следует прекратить грудное вскармливание или отменить препарат Финголимод-натив.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза.

Рекомендуемая доза препарата Финголимод-натив составляет 0,5 мг (одна капсула) внутрь 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи. В случае пропуска приема препарат Финголимод-натив принимают в обычное время на следующий день. Препарат предназначен для длительного лечения.

Рекомендации по замене терапии другими лекарственными средствами, модифицирующими течение заболевания, на лечение финголимодом представлены в разделе «Особые указания».

После приема первой дозы препарата Финголимод-натив следует проводить наблюдение за пациентами в течение 6 часов, включающее измерение ЧСС и артериального давления (АД) каждый час, а также электрокардиографическое исследование (ЭКГ) до начала лечения препаратом и через 6 часов после приема первой дозы препарата с целью как можно ранней диагностики возможных проявлений брадиаритмии.

При развитии брадиаритмии на фоне начала терапии финголимодом при необходимости должны быть проведены соответствующие мероприятия с целью коррекции данного нарушения, а также обеспечено наблюдение за пациентом вплоть до купирования данного состояния. При необходимости проведения лекарственной терапии в период мониторинга после приема первой дозы наблюдение за пациентом необходимо продлить в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня. После приема второй дозы препарата Финголимод-натив у таких пациентов необходимо повторить все мероприятия, как и после применения первой дозы препарата.

Дополнительное наблюдение вплоть до разрешения состояния также требуется в следующих случаях:

- если ЧСС через 6 часов после первого приема препарата составляет < 45 ударов в минуту или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;
- при выявлении впервые возникшей АВ-блокады II степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после первого приема препарата;
- если интервал QTc по данным ЭКГ составляет ≥ 500 мсек.

При возобновлении терапии препаратом Финголимод-натив необходимо проведение мониторинга деятельности сердечно-сосудистой системы, как и после приема первой дозы, в случае перерыва терапии:

- хотя бы на 1 день в течение первых 2-х недель терапии;
- более чем на 7 дней на 3-й или 4-й неделе лечения;
- более чем на 2 недели после того, как лечение продолжалось более месяца.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекции дозы финголимода у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степеней тяжести не требуется.

Лечение препаратом Финголимод-натив пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе следует проводить с осторожностью. Рекомендуется проводить контроль активности «печеночных» трансаминаз на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом Финголимод-натив. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендуется проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения, а затем периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз ≥ 5 раз относительно верхней границы нормы (ВГН) требует более частого биохимического исследования плазмы крови, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушения функции печени (рвота и тошнота неизвестной этиологии, желтуха, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, темный цвет мочи), необходимо провести определение активности «печеночных» ферментов. При выявлении поражения печени лечение препаратом Финголимод-натив следует прекратить. Применение препарата Финголимод-натив у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) противопоказано.

Пациенты с нарушениями функции почек

Коррекции дозы препарата Финголимод-натив у пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Пациенты младше 18 лет

Эффективность и безопасность применения финголимода у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого и старшего возрастов

Коррекции дозы препарата Финголимод-натив у данной группы пациентов не требуется, однако лечение следует проводить с осторожностью в связи с отсутствием клинического опыта применения финголимода у пациентов 65 лет и старше.

Сахарный диабет

Исследований по применению финголимода у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Финголимод-натив у данной группы пациентов из-за риска развития макулярного отека, для исключения развития которого требуется регулярно проводить офтальмологический контроль.

Прекращение лечения препаратом

При прекращении приема препарата Финголимод-натив необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего приема финголимода. Поскольку при назначении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема финголимода возможно дополнительное угнетающее воздействие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом Финголимод-натив.

Побочное действие

При применении финголимода в дозе 0,5 мг отмечаются следующие серьезные нежелательные явления: инфекции, макулярный отек и преходящая атриовентрикулярная блокада в начале лечения. Наиболее часто при применении финголимода в дозе 0,5 мг наблюдаются головная боль, повышение активности «печеночных» трансаминаз, диарея, кашель, грипп, синусит и боль в спине. Самой частой причиной прекращения терапии финголимодом является повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – > 10 %; «часто» – > 1 % и < 10 %, «нечасто» – > 0,1% и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – грипп, синусит; *часто* – бронхит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, например, опоясывающий лишай, отрубевидный лишай; *нечасто* – пневмония*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лимфопения, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность, сыпь.

Нарушения психики: часто – депрессия; *нечасто* – сниженное настроение.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; *часто* – головокружение, мигрень; *редко* – синдром обратимой задней энцефалопатии*.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; *нечасто* – макулярный

отек.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, атриовентрикулярная блокада.

Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; *часто* – одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд, экзема, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в спине.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)); *часто* – повышение концентрации триглицеридов крови; *нечасто* – нейтропения.

*Нежелательные явления (НЯ), связь которых с приемом финголимода расценивается как «вероятная».

Инфекции

При применении финголимода в рекомендуемой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки) у пациентов с РРС отмечались бронхит, опоясывающий лишай и пневмония.

Имеются данные о крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом *Varicella Zoster (VZV)*, у пациентов, одновременно получавших длительную терапию глюкокортикостероидами (более пяти дней) с целью лечения рецидивов РРС, однако, причинно-следственной связи между лечением и летальным исходом не установлено. При применении финголимода у пациентов с РРС, получающих короткие курсы глюкокортикостероидов (в течение 5 дней), не отмечается повышения частоты инфекций.

Имеются также данные о других крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом герпеса, однако, причинно-следственной связи между летальным исходом и применением финголимода не установлено.

Неврологические нарушения

Имеются сообщения о редких случаях поражения нервной системы у пациентов, получающих финголигод в высоких дозах (от 1,25 мг до 5,0 мг), с развитием ишемических и геморрагических атак, а также синдрома обратимой задней энцефалопатии. Также отмечены случаи развития атипичных неврологических поражений, таких как ОДЭМ (острый диссеминированный энцефаломиелит)-подобные

состояния.

Нарушения со стороны сосудов

При терапии финголимодом в дозе 1,25 мг у пациентов отмечаются случаи окклюзии периферических артерий. Имеются единичные сообщения о развитии синдрома обратимой задней энцефалопатии, а также ишемического и геморрагического инсультов при применении финголимодом в дозе 0,5 мг.

Макулярный отек

Имеются данные, что при применении финголимодом в рекомендуемой дозе у пациентов с РРС частота отека макулы составляет 0,54 %. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдается в течение 3-4 месяцев после начала лечения. В ряде случаев наблюдается отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом обследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождается нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения финголимодом в большинстве случаев происходит снижение выраженности или спонтанное разрешение данного состояния. Частота развития макулярного отека повышается при наличии в анамнезе увеита.

Брадикардия

В начале лечения финголимодом в рекомендуемой дозе может отмечаться транзиторное снижение ЧСС и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдается в течение 6 часов после приема финголимодом (среднее снижение на 12-13 ударов в минуту), 70 % отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения.

В начале терапии финголимодом в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС может наблюдаться АВ-блокада I степени (удлинение времени проведения импульса при ЭКГ) и АВ-блокада II степени. Нарушения проводимости, как правило, являются транзиторными и бессимптомными, не требуют терапии и проходят в течение 24 часов после начала лечения. У некоторых пациентов отмечаются такие симптомы, как снижение АД, головокружение, усталость и/или ощущение сердцебиения, которые также самостоятельно разрешаются в течение 24 часов. Описаны отдельные случаи полной АВ-блокады после приема первой дозы финголимодом, которые носили преходящий характер и спонтанно разрешались. Для разрешения данных НЯ в большинстве случаев не требовалось медицинского вмешательства, однако имеются данные, что в одном случае бессимптомная АВ-блокада II степени типа Мобитц I была купирована с помощью изопреналина.

Отмечены случаи асистолии и необъяснимой внезапной смерти после первого приема

финголимода, однако связь между данными событиями не доказана.

Дыхательная система

После первого месяца применения финголимода в дозе 0,5 мг отмечается незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не меняются. Отмена терапии сопровождается нормализацией показателей.

Повышение артериального давления

Имеются данные, что при применении финголимода в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС наблюдается небольшое повышение АД (в среднем на 3 мм рт. ст. – систолического, на 1 мм рт. ст. – диастолического) приблизительно через 1 месяц после начала лечения и сохраняется при продолжении терапии.

Артериальная гипертензия отмечается в течение первого месяца лечения и в некоторых случаях может потребовать применения гипотензивных лекарственных средств или прерывания лечения.

Нарушения функции печени

При применении финголимода отмечается повышение активности «печеночных» трансаминаз (преимущественно АЛТ). При рекомендуемой дозе 0,5 мг часто отмечается бессимптомное повышение активности АЛТ в ≥ 3 раза выше ВГН и реже – в ≥ 5 раз выше ВГН. В большинстве случаев повышение активности АЛТ наблюдается в течение первых 6-9 месяцев терапии. У некоторых пациентов повторное повышение активности АЛТ отмечается после возобновления терапии финголимодом. Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходит приблизительно через 2 месяца после прекращения приема финголимода. У небольшого количества пациентов с повышенной активностью АЛТ ≥ 5 ВГН, продолжающих лечение финголимодом, нормализация активности АЛТ происходит приблизительно через 5 месяцев терапии.

Лимфомы

Имеются данные о развитии как В-клеточных, так и Т-клеточных лимфом у пациентов, получавших финголимод. Частота развития лимфом составляет 3 случая на 10000 человеко-лет (против 1,9 случаев на 10000 человеко-лет в общей популяции).

Отмечены случаи развития криптококковых инфекций, в том числе изолированные случаи развития криптококкового менингита.

Гемофагоцитарный синдром

При применении финголимода у пациентов наблюдаются очень редкие случаи развития гемофагоцитарного синдрома с летальным исходом, связанные с инфекционным

заболеванием. Гемофагоцитарный синдром – состояние, ассоциированное с инфекционными заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний. Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Имеются данные, что здоровые добровольцы удовлетворительно переносили однократный прием финголимода в дозе 40 мг (в 80 раз превышает рекомендуемую суточную дозу), при этом у большинства добровольцев была выявлена незначительная обструкция дыхательных путей, сопровождающаяся ощущением легкого стеснения в грудной клетке или чувством дискомфорта.

Финголигод может вызывать развитие брадикардии. Снижение ЧСС обычно отмечается в течение первого часа после приема первой дозы и достигает максимума в течение 6 часов. Имеются сообщения о замедлении атриовентрикулярного проведения и отдельные сообщения о преходящих случаях АВ-блокады со спонтанным разрешением.

В случае передозировки при приеме первой дозы финголимода важно выявить проявление брадикардии, при этом может потребоваться проведение мониторинга до утра следующего дня. Необходимо регулярно измерять ЧСС и АД, а также проводить ЭКГ. Если через 6 часов после первого приема ЧСС составляет < 45 ударов в минуту или появились ЭКГ-признаки II и выше степени АВ-блокады, или QT-интервал составляет ≥ 500 мсек, то следует продлить мониторинг в течение ночи до исчезновения признаков нарушения сердечного ритма. При возникновении АВ-блокады III степени в любое время суток необходимо обеспечить мониторинг в течение ночи.

Финголигод не выводится из организма посредством диализа и плазмафереза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при применении финголимода вместе с противоопухолевыми лекарственными средствами, иммунодепрессантами (в том числе глюкокортикостероидами) или иммуномодуляторами.

Поскольку глюкокортикостероиды обладают иммунодепрессивным действием, продолжительность лечения и их дозу при одновременном применении с финголигодом следует корректировать. Имеются данные, что при применении финголимода у пациентов

с РРС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов (в течение пяти дней), не отмечалось повышения частоты развития инфекций.

Необходимо с осторожностью применять финголимод у пациентов, получавших ранее в течение длительного времени такие лекарственные средства, как натализумаб, терифлуномид или митоксантрон.

Ограничен опыт применения финголимод у пациентов, получающих сопутствующую терапию β -адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, снижающими ЧСС (такими как верапамил, дилтиазем или ивабрадин), или другими лекарственными средствами, которые могут снижать ЧСС (например, дигоксин). Применение этих лекарственных средств одновременно с финголимодом может сопровождаться развитием выраженной брадикардии и блокады сердца. При приеме финголимод в комбинации с ателололом ЧСС дополнительно снижается на 15 % (при приеме с дилтиаземом такого эффекта не наблюдается). Ввиду мощного сочетанного влияния на ЧСС финголимод не рекомендуется применять у пациентов, в настоящее время получающих эти лекарственные средства. Если предполагается лечение препаратом Финголимод-натив, то необходима консультация кардиолога относительно возможности перехода на терапию лекарственными средствами, не снижающими ЧСС, или проведение соответствующего мониторинга.

Применение финголимод у пациентов, получающих антиаритмические лекарственные средства IA класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол), не изучалось. Препарат Финголимод-натив не следует применять вместе с данными антиаритмическими средствами, поскольку при применении финголимод с антиаритмическими средствами IA и III классов возможно развитие брадиаритмии.

Фармакокинетическое взаимодействие

Финголимод первично метаболизируется с участием цитохрома P450 4F2 и, возможно, других изоферментов CYP4F. *In vitro* в гепатоцитах в случае значительного индуцирования изофермент CYP3A4 также может участвовать в метаболизме финголимод. В связи с вышесказанным, влияние финголимод и финголимодфосфата на клиренс лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью основных изоферментов CYP, маловероятно.

Влияние финголимод и финголимодфосфата на метаболизм одновременно применяемых лекарственных средств

Исследования *in vitro* показали, что финголимод и финголимодфосфат почти или вовсе не способны подавлять активность изоферментов цитохрома P450 человека (1A2, 2A6, 2B6,

2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11). Таким образом, снижение клиренса лекарственных средств, метаболизирующихся главным образом основными изоферментами цитохрома P450, в присутствии финголимода и финголимодфосфата клинически маловероятно.

Способность финголимода и финголимодфосфата индуцировать свой собственный метаболизм и/или метаболизм одновременно применяемых лекарственных средств

В исследованиях *in vitro* финголимод не индуцировал мРНК изоферментов цитохрома 3A4, 1A2, 4F2 и ABCB1 (P-гликопротеин), а также активность изоферментов цитохрома 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 4F2; финголимодфосфат не обладал индуцирующим действием в отношении изоферментов цитохрома. Таким образом, повышение активности различных изоферментов цитохрома P450 и ABCB1 в присутствии финголимода маловероятно.

Транспортные белки

Финголимод, вероятно, не нарушает всасывание и выведение из клетки лекарственных средств и других веществ, являющихся субстратами основных транспортных белков.

Циклоспорин

Фармакокинетика финголимода и циклоспорина в случае однократного или многократного применения не меняется.

Пероральные контрацептивы

Одновременное применение финголимода в дозе 0,5 мг в сутки и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) не приводит к изменению эффектов пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований воздействие пероральных контрацептивов, содержащих прогестагены, на финголимод не ожидается.

Кетоконазол

Имеются данные, что при одновременном применении кетоконазола (в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесного состояния) и финголимода (в дозе 5 мг однократно) отмечалось умеренное увеличение AUC финголимода и финголимодфосфата (в 1,7 раза).

Изопренилин, атропин, атенолол и дилтиазем

Одновременное применение изопренилина или атропина не оказывает влияние на экспозицию финголимода и финголимодфосфата. Одновременное применение атенолола и дилтиазема не влияет на фармакокинетику финголимода или финголимодфосфата.

Карбамазепин

Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии и 2 мг финголимода однократно оказывает слабое влияние на AUC

финголимода и финголимодфосфата, уменьшая их приблизительно на 40 %. Таким образом, одновременное применение карбамазепина с финголимомодом может снижать эффективность последнего.

Потенциальные лекарственные взаимодействия

У пациентов с РРС не отмечается значительного влияния флуоксетина и пароксетина (мощные ингибиторы изофермента CYP2D6) на концентрацию финголимода или финголимодфосфата. Баклофен, габапентин, оксибутинин, амантадин, модафинил, амитриптилин, прегабалин, глюкокортикостероиды и пероральные контрацептивы не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию ($\leq 20\%$) финголимода и финголимодфосфата.

Вакцинация

Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может повышать риск развития инфекций, при применении препарата Финголимод-натив не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами. Во время терапии финголимомодом, а также в течение 2-х месяцев после прекращения лечения вакцинация может быть менее эффективной.

Особые указания

Ключевым фармакодинамическим эффектом финголимода является дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови до 20-30 % от их исходного количества, обусловленное обратимым перераспределением лимфоцитов в лимфоидных тканях. Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в плазме крови, количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки различных популяций лимфоцитов у пациентов, получающих лечение финголимомодом. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров требуется отбор больших объемов крови (вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов). Перед началом терапии препаратом Финголимод-натив следует получить результат клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии.

Инфекции

Необходимо отложить начало лечения препаратом Финголимод-натив пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием в активной фазе до разрешения данного состояния.

Поскольку при применении финголимода возможно повышение риска развития инфекций, в том числе оппортунистических инфекций, во время лечения препаратом

Финголимод-натив пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. Выведение финголимода после прекращения лечения может происходить в течение 2-х месяцев, поэтому в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Пациентов, получающих терапию препаратом Финголимод-натив, следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции.

При развитии тяжелых инфекций на фоне терапии лечение препаратом Финголимод-натив необходимо прекратить. Возобновлять лечение препаратом Финголимод-натив следует, только если польза от терапии превышает возможный риск.

Имеются сведения о случаях развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). ПМЛ – оппортунистическое инфекционное заболевание, вызванное JC-вирусом, с возможным летальным исходом или развитием тяжелой инвалидизации. Развитие ПМЛ возможно только при инфицировании JC-вирусом. При проведении анализа на наличие JC-вируса необходимо принять во внимание, что влияние лимфопении на точность результатов тестирования на наличие антител к JC-вирусу у пациентов, получавших терапию финголимодом, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности развития JC-инфекции в последующем. Перед назначением финголимода необходимо получить результаты МРТ за 3 месяца, предшествующие первому приему финголимода. При проведении плановых МРТ-исследований, частота проведения которых определяется стандартами диагностики и контроля течения рассеянного склероза, следует сохранять настороженность в отношении данных, которые позволяют заподозрить ПМЛ. Таким образом, проведение МРТ считается приоритетным методом диагностики у пациентов с высоким риском развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует немедленно провести диагностическую МРТ и приостановить лечение препаратом Финголимод-натив до исключения диагноза ПМЛ.

При приеме финголимода отмечались случаи развития криптококкового менингита. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного заболевания, следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза следует начать соответствующее лечение.

Пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или полного курса вакцинации против вируса *Varicella Zoster*, до начала терапии следует обследовать для выявления антител к VZV. В случае отсутствия антител к вирусу VZV следует провести полный курс вакцинации до начала

терапии финголимодом. При этом начало лечения финголимодом следует отложить на 1 месяц для развития полного иммунного ответа на вакцинацию.

Макулярный отек

Поскольку на фоне терапии финголимодом в рекомендуемой дозе возможно развитие отека макулы с или без клинических симптомов преимущественно в первые 3-4 месяца лечения, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование через 3-4 месяца после начала терапии.

У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение финголимода у пациентов с РРС и сопутствующим сахарным диабетом не изучалось, у пациентов с сахарным диабетом или увеитом в анамнезе рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Финголимод-натив.

При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне терапии препаратом Финголимод-натив необходимо провести осмотр глазного дна, особенно макулярной области. В случае развития отека макулы лечение препаратом Финголимод-натив следует прекратить. Возобновление терапии финголимодом после развития отека макулы не изучалось. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии финголимодом не изучался. Возобновлять лечение препаратом Финголимод-натив следует, только если польза от терапии превышает возможный риск для пациента.

Сахарный диабет

Исследований по применению финголимода у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Финголимод-натив у данной группы пациентов из-за риска развития макулярного отека, для исключения развития которого требуется регулярно проводить офтальмологический контроль.

Брадикардия

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца финголимод не следует применять у пациентов с АВ-блокадой II степени типа Мобитц II или выше, синдромом слабости синусового узла или синоатриальной блокадой. Поскольку выраженная брадикардия может плохо переноситься пациентами с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, остановкой сердца в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемым повышением АД или тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, препарат Финголимод-натив не следует применять у таких пациентов. Поскольку применение

финголимода приводит к снижению ЧСС и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Финголимод-натив не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT (женщины – QTc > 470 мс, мужчины – QTc > 450 мс). При необходимости применения финголимода у данной группы пациентов следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, возможно до утра следующего дня.

После приема первой дозы препарата Финголимод-натив рекомендовано наблюдение пациентов в течение 6 часов, включающее измерение ЧСС и АД каждый час, для исключения проявлений брадиаритмии. Всем пациентам следует проводить ЭКГ-исследование до начала приема препарата Финголимод-натив и в течение 6-часового периода мониторинга.

При развитии брадиаритмии на фоне терапии финголимодом при необходимости должны быть проведены соответствующие мероприятия, а также пациенту обеспечено наблюдение вплоть до купирования данного состояния. При необходимости проведения лекарственной терапии в период мониторинга после приема первой дозы наблюдение за пациентом необходимо продлить в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня и повторить обследование после приема второй дозы препарата Финголимод-натив.

Дополнительное наблюдение также требуется в следующих случаях:

- если ЧСС через 6 часов после приема финголимода составляет < 45 ударов в минуту или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;
- при выявлении впервые возникшей АВ-блокады II степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после приема финголимода;
- если интервал QTc по данным ЭКГ составляет ≥ 500 мсек.

При возобновлении терапии препаратом Финголимод-натив необходимо проведение мониторинга деятельности сердечно-сосудистой системы, как и после приема первой дозы, в случае перерыва терапии:

- хотя бы на 1 день в течение первых 2-х недель терапии;
- более чем на 7 дней на 3-й или 4-й неделе лечения;
- более чем на 2 недели после того, как лечение продолжалось более месяца.

Целесообразно избегать применения препарата Финголимод-натив у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в частности гипокалиемией, гипомагниемией или врожденным удлинением интервала QT.

Всем пациентам необходимо проводить ЭКГ-исследование до начала терапии препаратом Финголимод-натив и в конце 6-часового периода мониторинга.

Имеются сведения об очень редких случаях инверсии зубца Т на ЭКГ у пациентов, получавших лечение финголимодом. В случае выявления инверсии зубца Т необходимо исключить наличие у пациента других признаков ишемии миокарда. При подозрении на ишемию миокарда рекомендуется обратиться за консультацией к кардиологу.

Интервал QT

При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг в равновесном состоянии отмечается удлинение интервала QTcI (корректированный интервал QT по частоте пульса на основе данных пациента) до 90 %. Не выявлено зависимости возникновения удлинения интервала QTcI от принятой дозы финголимода и длительности терапии. Следует избегать применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QTc, у пациентов с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

Отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии при применении финголимода в дозе 0,5 мг со следующей симптоматикой: интенсивная головная боль с внезапным началом, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, нарушением сознания, расстройством зрения и судорогами. Состояние, как правило, обратимо, но может привести к ишемическому или геморрагическому инсульту, поэтому запоздалая диагностика и отсрочка начала коррекции состояния может привести к неврологическим последствиям. При подозрении на синдром обратимой задней энцефалопатии прием препарата Финголимод-натив следует прекратить.

Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами и лекарственными средствами, модифицирующими течение заболевания

При замене терапии другими лекарственными средствами, модифицирующими течение заболевания, на лечение финголимодом, следует принимать во внимание механизм действия ранее применяемого лекарственного средства, а также учитывать его период полувыведения во избежание развития суммарного угнетающего эффекта на иммунную систему. При этом следует учитывать риск реактивации заболевания. Перед началом терапии препаратом Финголимод-натив следует получить результаты клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного после отмены предшествующей терапии, чтобы убедиться в прекращении ее угнетающего эффекта на иммунную систему (например, цитопении).

Интерферон-бета и глатирамера ацетат

У пациентов, получавших ранее лечение интерфероном-бета или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Финголимод-натив может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных лекарственных средств.

Натализумаб и терифлуномид

В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба и терифлуномида следует соблюдать осторожность при смене терапии данными лекарственными средствами на лечение финголимодом из-за риска развития суммарного угнетающего воздействия на иммунную систему. Перед началом применения препарата Финголимод-натив после окончания терапии натализумабом или терифлуномидом требуется проведение тщательной индивидуальной оценки состояния каждого пациента.

Как правило, для полного выведения натализумаба требуется 2-3 месяца с момента прекращения терапии.

Выведение терифлуномида из плазмы крови медленное и может занимать от нескольких месяцев до двух лет без проведения процедуры ускоренного выведения.

Алемтузумаб

В связи с механизмом действия алемтузумаба и его иммунодепрессивным эффектом применение препарата Финголимод-натив после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для пациента.

Прекращение лечения финголимодом

После отмены терапии финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для выведения финголимода из плазмы крови. При прекращении приема препарата Финголимод-натив необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего применения финголимода. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема финголимода возможно дополнительное угнетающее воздействие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом Финголимод-натив.

Нарушения функции печени

Рекомендуется проводить контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом Финголимод-натив. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендуется проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения, а затем периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз ≥ 5 ВГН требует более частого биохимического исследования плазмы крови, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушения функции печени (рвота и тошнота неизвестной этиологии, желтуха, боль в животе, повышенная утомляемость,

анорексия, темный цвет мочи), необходимо провести исследование активности «печеночных» ферментов, и при выявлении поражения печени прекратить прием препарата Финголимод-натив.

Дыхательная система

Пациентам с подозрением на развитие нарушения со стороны дыхательной системы рекомендуется проведение спирометрии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Финголимод-натив возникают такие нежелательные явления, как головокружение и нарушения зрения, не следует управлять транспортными средствами или механизмами до полного исчезновения данных нежелательных реакций. Необходим контроль состояния пациента в течение 6 часов после первого приема препарата Финголимод-натив перед началом управления транспортными средствами или механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 0,5 мг.

По 7 или 14 капсул в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой лакированной печатной и пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной.

По 7, 28 или 98 капсул в банки из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена с кольцом контроля первого вскрытия или без него.

По 1 банке, по 1 контурной ячейковой упаковке по 7 капсул, по 2 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.