

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГИЛЕНИЯ®

Капсулы, 0,5 мг

«Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария
Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»
(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»), Россия

Изменение № 4 041219

Старая редакция	Новая редакция
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ <i>Брадикармия</i> В начале применения финголимода отмечается проходящее снижение ЧСС, которое может сопровождаться задержкой атриовентрикулярного проведения, включая отдельные случаи проходящей полной АВ-блокады, разрешающейся спонтанно. ЧСС начинает снижаться в течение 1 часа после первого приема препарата, а максимальное снижение отмечается примерно через 6 ч. Этот последозовый эффект сохраняется на протяжении последующих дней, хотя, как правило, в более легкой степени; в течение последующих недель он обычно сходит на нет. При продолжении лечения средняя ЧСС возвращается к исходному уровню в течение 1 месяца. Однако у отдельных пациентов ЧСС к концу первого месяца	МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ <i>Брадикармия</i> В начале применения финголимода отмечается проходящее снижение ЧСС, которое может сопровождаться задержкой атриовентрикулярного проведения, включая отдельные случаи проходящей полной АВ-блокады, разрешающейся спонтанно. ЧСС начинает снижаться в течение 1 ч после первого приема препарата, а максимальное снижение отмечается примерно через 6 ч. Этот последозовый эффект сохраняется на протяжении последующих дней, хотя, как правило, в более легкой степени; в течение последующих недель он обычно сходит на нет. При продолжении лечения средняя ЧСС возвращается к исходному уровню в течение 1 месяца. Однако у отдельных пациентов ЧСС к концу первого месяца

Старая редакция	Новая редакция
может не вернуться к исходному уровню. Нарушения проводимости, как правило, были преходящими и не проявлялись клинически. Обычно они не требовали лечения и разрешались в течение первых 24 ч на фоне применения препарата. При необходимости ЧСС, сниженная в результате применения финголимода, может быть повышена за счет парентерального применения атропина или изопrenalина.	может не вернуться к исходному уровню. Нарушения проводимости, как правило, были преходящими и не проявлялись клинически. Обычно они не требовали лечения и разрешались в течение первых 24 ч на фоне применения препарата. При необходимости ЧСС, сниженная в результате применения финголимода, может быть повышена за счет парентерального применения атропина или изопrenalина.
Всем пациентам следует провести ЭКГ и измерить АД до начала приема препарата и через 6 часов после приема первой дозы. Всех пациентов необходимо наблюдать в течение 6 ч на предмет признаков и симптомов брадикардии, измеряя ЧСС и АД каждый час. В течение этого 6-часового периода рекомендуется проводить непрерывный (в реальном времени) ЭКГ-мониторинг.	Всем пациентам следует провести ЭКГ и измерить АД до начала приема препарата и через 6 ч после приема первой дозы. Всех пациентов необходимо наблюдать в течение 6 ч на предмет признаков и симптомов брадикардии, измеряя ЧСС и АД каждый час. В течение этого 6-часового периода рекомендуется проводить непрерывный (в реальном времени) ЭКГ-мониторинг.
При развитии симптомов брадиаритмии на фоне терапии препаратом необходимо начать соответствующие мероприятия, обеспечить наблюдение пациента вплоть до купирования данного состояния. При необходимости лекарственной терапии в период мониторинга после приема первой дозы необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня, и повторить обследование, аналогичное наблюдению после первой дозы, после приема второй дозы препарата Гилениа®. Если через 6 ч после приема первой дозы	При развитии симптомов брадиаритмии на фоне терапии препаратом необходимо начать соответствующие мероприятия, обеспечить наблюдение пациента вплоть до купирования данного состояния. При необходимости лекарственной терапии в период мониторинга после приема первой дозы необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня, и повторить обследование, аналогичное наблюдению после первой дозы, после приема второй дозы препарата Гилениа®. Если через 6 ч после приема первой дозы

Старая редакция	Новая редакция
ЧСС находится на минимальном уровне (указывая на то, что фармакодинамический эффект на сердце, возможно, еще не проявился в максимальной степени), наблюдение следует продлить еще по крайней мере на 2 ч или до тех пор, пока ЧСС вновь не повысится. Кроме того, если ЧСС через 6 часов после приема препарата составляет <45 уд/мин у взрослых, или <55 уд/мин у детей старше 12 лет, или <60 уд/мин у детей от 10 до 12 лет или при впервые возникшей АВ-блокаде 2 степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после приема препарата, или если интервал QTc по ЭКГ составляет ≥ 500 мс, следует проводить дополнительное наблюдение (по крайней мере до следующего утра или до тех пор, пока нарушения не разрешатся). АВ-блокада 3-й степени, когда бы она ни возникла, также требует проведения продленного мониторинга (по крайней мере до следующего утра). У пациентов, получавших лечение финголимодом, зарегистрированы очень редкие случаи инверсии зубца Т на ЭКГ. В случае выявления инверсии зубца Т необходимо исключить наличие других признаков ишемии миокарда. При подозрении на ишемию миокарда рекомендуется обратиться за консультацией к кардиологу. В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца препарат Гилениа® не следует применять у	ЧСС находится на минимальном уровне (указывая на то, что фармакодинамический эффект на сердце, возможно, еще не проявился в максимальной степени), наблюдение следует продлить еще по крайней мере на 2 ч или до тех пор, пока ЧСС вновь не повысится. Кроме того, если ЧСС через 6 ч после приема препарата составляет <45 уд/мин у взрослых, или <55 уд/мин у детей старше 12 лет, или <60 уд/мин у детей от 10 до 12 лет, или при впервые возникшей АВ-блокаде 2 степени или выше по данным ЭКГ через 6 ч после приема препарата, или если интервал QTc по ЭКГ составляет ≥ 500 мс, следует проводить дополнительное наблюдение (по крайней мере до следующего утра или до тех пор, пока нарушения не разрешатся). АВ-блокада 3-й степени, когда бы она ни возникла, также требует проведения продленного мониторинга (по крайней мере до следующего утра). У пациентов, получавших лечение финголимодом, зарегистрированы очень редкие случаи инверсии зубца Т на ЭКГ. В случае выявления инверсии зубца Т необходимо исключить наличие других признаков ишемии миокарда. При подозрении на ишемию миокарда рекомендуется обратиться за консультацией к кардиологу. В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца препарат Гилениа® не следует применять у

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с синоатриальной блокадой, симптоматической брадикардией или повторными эпизодами синкопальных состояний в анамнезе, с существенным удлинением интервала QT (женский пол: QTc >470 мс (старше 18 лет), QTc >460 мс (10-18 лет); мужской пол: QTc >450 мс (старше 10 лет)). Поскольку переносимость выраженной брадикардии может быть снижена у пациентов с остановкой сердца в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым синдромом апноэ во сне, препарат Гиления® не следует применять у таких пациентов. У таких пациентов применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. При необходимости применения препарата у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, по крайней мере до утра следующего дня. Применение препарата Гиления® у пациентов с аритмиями, требующими лечения антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол), не изучали. На фоне применения антиаритмических средств класса Ia или класса III у пациентов с брадикардией отмечались случаи пируэтной тахикардии. Поскольку в начале	пациентов с синоатриальной блокадой, симптоматической брадикардией или повторными эпизодами синкопальных состояний в анамнезе, с существенным удлинением интервала QT (женский пол: QTc >470 мс (старше 18 лет), QTc >460 мс (10-18 лет); мужской пол: QTc >450 мс (старше 10 лет)). Поскольку переносимость выраженной брадикардии может быть снижена у пациентов с остановкой сердца в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым синдромом апноэ во сне, препарат Гиления® не следует применять у таких пациентов. У таких пациентов применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. При необходимости применения препарата у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, по крайней мере до утра следующего дня. Применение препарата Гиления® у пациентов с аритмиями, требующими лечения антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол), не изучали. На фоне применения антиаритмических средств класса Ia или класса III у пациентов с брадикардией отмечались случаи пируэтной тахикардии. Поскольку в начале

Старая редакция	Новая редакция
применения препарата Гиления® отмечается снижение ЧСС, препарат Гиления® вместе с данными лекарственными средствами применять не следует. Опыт применения препарата Гиления® у пациентов, получающих сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (такими как верапамил или дилтиазем), или другими препаратами, способными снижать ЧСС (например, ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин), ограничен. Поскольку в начале применения препарата Гиления® ЧСС также снижается, применение названных препаратов в начале лечения препаратом Гиления® может привести к тяжелой брадикардии и АВ-блокаде. В связи с потенциальным дополнительным влиянием на ЧСС препарат Гиления® не следует начинать применять у пациентов, которые одновременно принимают данные препараты. Применение препарата Гиления® у таких пациентов следует рассматривать лишь в случае, если предполагаемая польза перевешивает потенциальные риски. Если рассматривается вопрос о применении препарата, то до начала его применения следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно перевода пациента на лекарственные препараты, не	применения препарата Гиления® отмечается снижение ЧСС, препарат Гиления® вместе с данными лекарственными средствами применять не следует. Опыт применения препарата Гиления® у пациентов, получающих сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (такими как верапамил или дилтиазем), или другими препаратами, способными снижать ЧСС (например, ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин), ограничен. Поскольку в начале применения препарата Гиления® ЧСС также снижается, применение названных препаратов в начале лечения препаратом Гиления® может привести к тяжелой брадикардии и АВ-блокаде. В связи с потенциальным дополнительным влиянием на ЧСС препарат Гиления® не следует начинать применять у пациентов, которые одновременно принимают данные препараты. Применение препарата Гиления® у таких пациентов следует рассматривать лишь в случае, если предполагаемая польза перевешивает потенциальные риски. Если рассматривается вопрос о применении препарата, то до начала его применения следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно перевода пациента на лекарственные препараты, не

Старая редакция	Новая редакция
снижающие ЧСС. Если отмена препарата, снижающего ЧСС, невозможна, следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно определения надлежащего наблюдения после первой дозы; рекомендуется продленное наблюдение по крайней мере до следующего утра. При возобновлении терапии препаратом Гиления® влияние на ЧСС и атриовентрикулярную проводимость может проявиться вновь в зависимости от длительности предшествующей терапии и времени прерывания терапии. Наблюдение, как и после приема первой дозы, необходимо в случае прерывания терапии: - на 1 день и более 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. Если лечение прерывается на более короткий промежуток времени, чем указано выше, лечение следует продолжать со следующей запланированной дозы.	снижающие ЧСС. Если отмена препарата, снижающего ЧСС, невозможна, следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно определения надлежащего наблюдения после первой дозы; рекомендуется продленное наблюдение по крайней мере до следующего утра. При возобновлении терапии препаратом Гиления® влияние на ЧСС и атриовентрикулярную проводимость может проявиться вновь в зависимости от длительности предшествующей терапии и времени прерывания терапии. Наблюдение, как и после приема первой дозы, необходимо в случае прерывания терапии: - на 1 день и более 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. Если лечение прерывается на более короткий промежуток времени, чем указано выше, лечение следует продолжать со следующей запланированной дозы.
<i>Интервал QT</i> При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг после достижения равновесного состояния, но когда еще наблюдалось отрицательное хронотропное действие, отмечалось удлинение интервала QTcI (скорректированный интервал QT по частоте пульса на основе данных	<i>Интервал QT</i> При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг после достижения равновесного состояния, но когда еще наблюдалось отрицательное хронотропное действие, отмечалось удлинение интервала QTcI (скорректированный интервал QT по частоте пульса на основе данных

Старая редакция	Новая редакция
конкретного пациента) по сравнению с изначальным показателем до верхней границы 90% ДИ $\leq 13,0$ мс. Не выявлено зависимости возникновения удлинения интервала QTcI от дозы препарата и длительности терапии. Повышенной частоты случаев отклонения длины интервала QTcI от нормы (оцениваемых по абсолютным или процентным изменениям относительно исходных значений) на фоне применения финголимода не обнаружено. Клиническое значение полученных данных неизвестно. В исследованиях при РС клинически значимых эффектов на длину интервала QTc не отмечалось, однако пациенты с риском удлинения интервала QT в клинические исследования не включались. У пациентов со значимыми факторами риска, например с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT, следует избегать применения лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QTc. <i>Иммуносупрессивное действие</i> Финголиמוד оказывает иммуносупрессивное действие, в результате чего у пациентов возрастает риск инфекций (в том числе оппортунистических инфекций, которые могут приводить к смерти) и риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, в особенности кожных. Следует тщательно наблюдать пациента,	конкретного пациента) по сравнению с изначальным показателем до верхней границы 90 % ДИ $\leq 13,0$ мс. Не выявлено зависимости возникновения удлинения интервала QTcI от дозы препарата и длительности терапии. Повышенной частоты случаев отклонения длины интервала QTcI от нормы (оцениваемых по абсолютным или процентным изменениям относительно исходных значений) на фоне применения финголимода не обнаружено. Клиническое значение полученных данных неизвестно. В исследованиях при РС клинически значимых эффектов на длину интервала QTc не отмечалось, однако пациенты с риском удлинения интервала QT в клинические исследования не включались. У пациентов со значимыми факторами риска, например с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT, следует избегать применения лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QTc. <i>Иммуносупрессивное действие</i> Финголиמוד оказывает иммуносупрессивное действие, в результате чего у пациентов возрастает риск инфекций (в том числе оппортунистических инфекций, которые могут приводить к смерти) и риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, в особенности кожных. Следует тщательно наблюдать пациента,

Старая редакция	Новая редакция
особенно при наличии сопутствующих заболеваний или факторов риска, например предшествующей иммуносупрессивной терапии. При подозрении на подобный риск врачу следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос об отмене терапии.	особенно при наличии сопутствующих заболеваний или факторов риска, например предшествующей иммуносупрессивной терапии. При подозрении на подобный риск врачу следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос об отмене терапии.
<i>Инфекции</i>	<i>Инфекции</i>
Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови до 20-30% от их исходного количества, обусловленное обратимым перераспределением лимфоцитов в лимфоидных тканях.	Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови до 20-30 % от их исходного количества, обусловленное обратимым перераспределением лимфоцитов в лимфоидных тканях.
Перед началом терапии препаратом следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного на протяжении последних 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Общеклинический анализ крови также рекомендуется периодически проводить во время терапии, через 3 месяца и затем по крайней мере 1 раз в год, а также при наличии признаков инфекции. При подтвержденном абсолютном количестве лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, препарат следует отменить до тех пор, пока данный показатель не восстановится, так как в клинических исследованиях у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов	Перед началом терапии препаратом следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного на протяжении последних 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Общеклинический анализ крови также рекомендуется периодически проводить во время терапии, через 3 месяца и затем по крайней мере 1 раз в год, а также при наличии признаков инфекции. При подтвержденном абсолютном количестве лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$, препарат следует отменить до тех пор, пока данный показатель не восстановится, так как в клинических исследованиях у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов

Старая редакция	Новая редакция
<0,2 x 10⁹/л терапию финголимодом прекращали. У пациентов с тяжелым активным инфекционным заболеванием необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. До начала применения препарата Гиления® у пациентов следует оценить иммунитет к ветряной оспе. Пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или полного курса вакцинации против вируса Varicella zoster (VZV), 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 препаратом. При этом начало лечения препаратом следует отложить минимум на 1 месяц для развития полного иммунного ответа на вакцинацию. В результате воздействия препарата Гиления® на иммунную систему может увеличиваться риск развития инфекций, в том числе оппортунистических. Во время лечения препаратом Гиления® у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. При оценке состояния пациента с подозрением на инфекцию, которая может оказаться серьезной, следует рассмотреть вопрос о его направлении к врачу,	<0,2 × 10⁹/л терапию финголимодом прекращали. У пациентов с тяжелым активным инфекционным заболеванием необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. До начала применения препарата Гиления® у пациентов следует оценить иммунитет к ветряной оспе. Пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или полного курса вакцинации против вируса Varicella zoster (VZV), 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 препаратом. При этом начало лечения препаратом следует отложить минимум на 1 месяц для развития полного иммунного ответа на вакцинацию. В результате воздействия препарата Гиления® на иммунную систему может увеличиваться риск развития инфекций, в том числе оппортунистических. Во время лечения препаратом Гиления® у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. При оценке состояния пациента с подозрением на инфекцию, которая может оказаться серьезной, следует рассмотреть вопрос о его направлении к врачу,

Старая редакция	Новая редакция
имеющему опыт лечения инфекций. Пациентов, получающих препарат Гиления[®], необходимо предупреждать о том, чтобы в случае появления симптомов инфекции во время лечения, они сообщали о них своему врачу.	имеющему опыт лечения инфекций. Пациентов, получающих препарат Гиления[®], необходимо предупреждать о том, чтобы в случае появления симптомов инфекции во время лечения, они сообщали о них своему врачу.
При развитии серьезных инфекций необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Гиления[®]. Возобновлять лечение препаратом Гиления[®] следует, только после оценки соотношения пользы и риска.	При развитии серьезных инфекций необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Гиления[®]. Возобновлять лечение препаратом Гиления[®] следует только после оценки соотношения пользы и риска.
В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития криптококкового менингита (грибковая инфекция), иногда с летальным исходом, после 2-3 лет лечения препаратом, однако точная связь с длительностью терапии не установлена. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния (например, головной боли, сопровождающейся психическими нарушениями, такими как спутанность сознания, галлюцинации и/или изменение личности), следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза следует временно отменить финголимод и начать соответствующее лечение. Если терапию финголимодом требуется возобновить, следует провести консультацию с врачами разных специальностей (в частности, со специалистом по инфекционным	В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития криптококкового менингита (грибковая инфекция), иногда с летальным исходом, после 2-3 лет лечения препаратом, однако точная связь с длительностью терапии не установлена. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния (например, головной боли, сопровождающейся психическими нарушениями, такими как спутанность сознания, галлюцинации и/или изменение личности), следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза следует временно отменить финголимод и начать соответствующее лечение. Если терапию финголимодом требуется возобновить, следует провести консультацию с врачами разных специальностей (в частности, со специалистом по инфекционным

Старая редакция	Новая редакция
болезням). В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития ПМЛ. ПМЛ – оппортунистическое инфекционное заболевание, вызванное JC-вирусом, с возможным летальным исходом или тяжелой инвалидизацией. Случаи ПМЛ были отмечены примерно через 2-3 года применения финголимода в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших натализумаб, хотя взаимосвязь с длительностью терапии в точности неизвестна. Получены также дополнительные сообщения о развитии ПМЛ у пациентов, ранее получавших терапию натализумабом, для которого уже известна связь с ПМЛ. Развитие ПМЛ возможно только при инфицировании JC-вирусом. При проведении анализа на наличие JC-вируса необходимо учитывать, что влияние лимфопении на точность результатов тестирования на наличие антител к JC-вирусу у пациентов, получавших финголимод, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности инфицирования JC-вирусом в последующем. Перед	болезням). В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). ПМЛ – оппортунистическое инфекционное заболевание, вызванное JC-вирусом, с возможным летальным исходом или тяжелой инвалидизацией. Случаи ПМЛ были отмечены примерно через 2-3 года применения финголимода в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших натализумаб. Несмотря на повышение предполагаемого риска на фоне совокупного количества принятого со временем препарата, взаимосвязь с длительностью терапии в точности неизвестна. Получены также дополнительные сообщения о развитии ПМЛ у пациентов, ранее получавших терапию натализумабом, для которого уже известна связь с ПМЛ. Развитие ПМЛ возможно только при инфицировании JC-вирусом. При проведении анализа на наличие JC-вируса необходимо учитывать, что влияние лимфопении на точность результатов тестирования на наличие антител к JC-вирусу у пациентов, получавших финголимод, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности инфицирования JC-вирусом в последующем. Перед

Старая редакция	Новая редакция
применением финголимода необходимо, как правило, не ранее, чем за 3 месяца до начала терапии, провести МРТ-исследование. При проведении плановых МРТ-исследований, частота которых определяется стандартами диагностики и контроля течения РС, следует сохранять настороженность в отношении данных, которые позволяют заподозрить ПМЛ. Таким образом, проведение МРТ можно рассматривать как элемент повышенной настороженности у пациентов с высоким риском развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует немедленно провести диагностическую МРТ и приостановить лечение препаратом Гиления® до исключения диагноза ПМЛ. Выведение финголимода после	применением финголимода необходимо, как правило, не ранее, чем за 3 месяца до начала терапии, провести МРТ-исследование. При проведении плановых МРТ-исследований (частота которых определяется национальными рекомендациями), частота которых определяется стандартами диагностики и контроля течения РС, следует сохранять настороженность в отношении данных, которые позволяют заподозрить ПМЛ. Таким образом, проведение МРТ можно рассматривать как элемент повышенной настороженности у пациентов с высоким риском развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует немедленно провести диагностическую МРТ и приостановить лечение препаратом Гиления® до исключения диагноза ПМЛ. Изменения на МРТ, характерные для ПМЛ, могут проявляться раньше клинических признаков или симптомов. У пациентов, получавших лекарственные препараты по поводу РС, для которых установлена связь с ПМЛ, включая препарат Гиления®, наблюдались случаи ПМЛ, диагностированные на основании данных МРТ, а также на основании выявления ДНК JC-вируса в цереброспинальной жидкости при отсутствии клинических признаков или симптомов, характерных для ПМЛ. Выведение финголимода после

Старая редакция	Новая редакция
прекращения лечения может происходить в течение 2 месяцев, поэтому в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции в течение 2 месяцев после отмены финголимода.	прекращения лечения может происходить в течение 2 месяцев, поэтому в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции в течение 2 месяцев после отмены финголимода. В пострегистрационном периоде применения препарата Гилениа® наблюдались случаи инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), включая папиллому, дисплазию, бородавки и ВПЧ-ассоциированный рак. В связи с тем, что финголимод обладает иммуносупрессивным действием, перед началом терапии препаратом Гилениа®, необходимо рассмотреть вопрос о вакцинации против ВПЧ с учетом рекомендаций по вакцинации. Также рекомендуется проводить онкологический скрининг, включая мазок по Папаниколау, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.
<i>Макулярный отек</i> Поскольку на фоне терапии препаратом Гилениа® в рекомендованной дозе у 0,5% пациентов отмечалось развитие отека макулы с/без клинических симптомов преимущественно в первые 3-4 месяца лечения, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование через 3-	<i>Макулярный отек</i> Поскольку на фоне терапии препаратом Гилениа® в рекомендованной дозе у 0,5 % пациентов отмечалось развитие отека макулы с/без клинических симптомов преимущественно в первые 3-4 месяца лечения, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование через 3-

Старая редакция	Новая редакция
4 месяца после начала терапии. При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне применения препарата необходимо провести осмотр глазного дна, в том числе макулярной области. У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение препарата у пациентов с РС 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 Гиления®. Последствия продолжения терапии препаратом Гиления® у пациентов с макулярным отеком не изучали. В случае развития отека макулы лечение препаратом Гиления® следует прекратить. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии препаратом Гиления® не изучался. Решение о возобновлении терапии после разрешения макулярного отека, следует принимать с учетом потенциальной пользы и риска, связанных с применением препарата у конкретного пациента. <i>Нарушение функции печени</i> У пациентов с РС, получавших препарат Гиления®, отмечались случаи повышения активности «печеночных» ферментов, в	4 месяца после начала терапии. При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне применения препарата необходимо провести осмотр глазного дна, в том числе макулярной области. У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение препарата у пациентов с РС 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 Гиления®. Последствия продолжения терапии препаратом Гиления® у пациентов с макулярным отеком не изучали. В случае развития отека макулы лечение препаратом Гиления® следует прекратить. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии препаратом Гиления® не изучался. Решение о возобновлении терапии после разрешения макулярного отека следует принимать с учетом потенциальной пользы и риска, связанных с применением препарата у конкретного пациента. <i>Нарушение функции печени</i> У пациентов с РС, получавших препарат Гиления®, отмечались случаи повышения активности «печеночных» ферментов, в

Старая редакция	Новая редакция
особенности АЛТ, а также ГГТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клинических исследованиях повышение активности АЛТ до уровня 3 x ВГН или выше отмечалось у 8,0% пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, и лишь у 1,9% пациентов, получавших плацебо. Повышение до уровня 5 x ВГН отмечалось у 1,8% пациентов, получавших финголимод, и у 0,9% пациентов, получавших плацебо. В клинических исследованиях финголимод отменяли, если активность АЛТ повышалась до уровня >5 x ВГН. При возобновлении терапии финголимодом активность печеночных аминотрансфераз у некоторых пациентов повышалась снова, что говорит в пользу связи данного явления с применением финголимоды. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев. Нормализация активности «печеночных» аминотрансфераз в сыворотке крови происходила приблизительно через 2 месяца после отмены финголимоды. Применение препарата Гилениа® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени на момент начала терапии (класс С по классификации Чайлд-Пью) не исследовалось. Применение финголимоды у таких пациентов противопоказано.	особенности АЛТ, а также ГГТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клинических исследованиях повышение активности АЛТ до уровня 3 × ВГН или выше отмечалось у 8,0 % пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, и лишь у 1,9 % пациентов, получавших плацебо. Повышение до уровня 5 × ВГН отмечалось у 1,8 % пациентов, получавших финголимод, и у 0,9 % пациентов, получавших плацебо. В клинических исследованиях финголимод отменяли, если активность АЛТ повышалась до уровня >5 × ВГН. При возобновлении терапии финголимодом активность печеночных аминотрансфераз у некоторых пациентов повышалась снова, что говорит в пользу связи данного явления с применением финголимоды. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев. Нормализация активности «печеночных» аминотрансфераз в сыворотке крови происходила приблизительно через 2 месяца после отмены финголимоды. Применение препарата Гилениа® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени на момент начала терапии (класс С по классификации Чайлд-Пью) не исследовалось. Применение финголимоды у таких пациентов противопоказано.

Старая редакция	Новая редакция
Поскольку финголимод оказывает иммуносупрессивное действие, у пациентов с активным вирусным гепатитом начало терапии следует отложить до разрешения данного состояния.	Поскольку финголимод оказывает иммуносупрессивное действие, у пациентов с активным вирусным гепатитом начало терапии следует отложить до разрешения данного состояния.
Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения и далее периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз $\geq 5 \times$ ВГН требует более частого исследования «печеночных» ферментов, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При повторном подтверждении данного результата (активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times$ ВГН) препарат Гиления® следует отменить и возобновить терапию только после того, как активность печеночных аминотрансфераз вернется к норме.	Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения и далее периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз $\geq 5 \times$ ВГН требует более частого исследования «печеночных» ферментов, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При повторном подтверждении данного результата (активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times$ ВГН) препарат Гиления® следует отменить и возобновить терапию только после того, как активность печеночных аминотрансфераз вернется к норме.
При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени (тошнота неизвестной этиологии, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или темный цвет мочи) необходимо провести анализ	При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени (тошнота неизвестной этиологии, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или темный цвет мочи) необходимо провести анализ

Старая редакция	Новая редакция
активности «печеночных» ферментов. При выявлении значительного поражения печени (например, активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times$ ВГН и/или повышение уровня билирубина в сыворотке крови) лечение препаратом следует прекратить. Решение о возобновлении лечения будет зависеть от того, определена ли другая причина поражения печени, а также от соотношения между пользой от возобновления лечения и риском повторного развития нарушения функции печени.	активности «печеночных» ферментов. При выявлении значительного поражения печени (например, активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times$ ВГН и/или повышение уровня билирубина в сыворотке крови) лечение препаратом следует прекратить. Решение о возобновлении лечения будет зависеть от того, определена ли другая причина поражения печени, а также от соотношения между пользой от возобновления лечения и риском повторного развития нарушения функции печени.
Нет данных, указывающих на то, что у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, получающих препарат Гиления[®], риск повышения показателей функции печени увеличен. Тем не менее, у пациентов, в анамнезе у которых имеется тяжелое заболевание печени, препарат Гиления[®] следует применять с осторожностью.	Нет данных, указывающих на то, что у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, получающих препарат Гиления[®], риск повышения показателей функции печени увеличен. Тем не менее, у пациентов, в анамнезе у которых имеется тяжелое заболевание печени, препарат Гиления[®] следует применять с осторожностью.
<i>Влияние на результаты серологического исследования</i>	<i>Влияние на результаты серологического исследования</i>
Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в крови (путем перераспределения их во вторичных лимфоидных органах), количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки количества различных видов лимфоцитов у пациентов, получающих финголимод. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров	Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в крови (путем перераспределения их во вторичных лимфоидных органах), количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки количества различных видов лимфоцитов у пациентов, получающих финголимод. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров

Старая редакция	Новая редакция
требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов).	требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов).
<i>Влияние на артериальное давление</i>	<i>Влияние на артериальное давление</i>
Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией, не были включены в дорегистрационные клинические исследования, поэтому в случае применения препарата Гиления® у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией требуется соблюдать особую осторожность.	Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией не были включены в дорегистрационные клинические исследования, поэтому в случае применения препарата Гиления® у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией требуется соблюдать особую осторожность.
В клинических исследованиях у пациентов с РС среднее повышение систолического давления на фоне применения препарата Гиления® в дозе 0,5 мг составило примерно 3 мм рт.ст., а диастолического давления — примерно 1 мм рт.ст.; данный эффект проявлялся примерно через 1 месяц после начала лечения и сохранялся на фоне продолжения лечения. В 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании артериальная гипертензия отмечалась в качестве нежелательного явления у 6,5% пациентов, принимавших финголимод в дозе 0,5 мг, и у 3,3% пациентов, принимавших плацебо. Во время терапии препаратом Гиления® следует регулярно контролировать АД.	В клинических исследованиях у пациентов с РС среднее повышение систолического давления на фоне применения препарата Гиления® в дозе 0,5 мг составило примерно 3 мм рт.ст., а диастолического давления — примерно 1 мм рт.ст.; данный эффект проявлялся примерно через 1 месяц после начала лечения и сохранялся на фоне продолжения лечения. В 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании артериальная гипертензия отмечалась в качестве нежелательного явления у 6,5 % пациентов, принимавших финголимод в дозе 0,5 мг, и у 3,3 % пациентов, принимавших плацебо. Во время терапии препаратом Гиления® следует регулярно контролировать АД.
<i>Дыхательная система</i>	<i>Дыхательная система</i>
Через 1 месяц после начала применения препарата Гиления® отмечалось незначительное и дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ую	Через 1 месяц после начала применения препарата Гиления® отмечалось незначительное и дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ую

Старая редакция	Новая редакция
секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO); в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. У пациентов с тяжелым респираторным заболеванием, фиброзом легких и хронической обструктивной болезнью легких финголимод следует применять с осторожностью.	секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO); в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. У пациентов с тяжелым респираторным заболеванием, фиброзом легких и хронической обструктивной болезнью легких финголимод следует применять с осторожностью.
<i>Синдром обратимой задней энцефалопатии</i>	<i>Синдром обратимой задней энцефалопатии</i>
В клинических и пострегистрационных исследованиях отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии при применении препарата Гиления® в дозе 0,5 мг со следующей симптоматикой: интенсивная головная боль с внезапным началом, тошнота, рвота, нарушение сознания, расстройство зрения и судороги. Состояние, как правило, обратимо, но может ухудшаться, в том числе привести к ишемическому или геморрагическому инсульту. Задержка в постановке диагноза и лечении может вести к стойким неврологическим нарушениям. При подозрении на синдром обратимой задней энцефалопатии прием препарата Гиления® следует прекратить.	В клинических и пострегистрационных исследованиях отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии при применении препарата Гиления® в дозе 0,5 мг со следующей симптоматикой: интенсивная головная боль с внезапным началом, тошнота, рвота, нарушение сознания, расстройство зрения и судороги. Состояние, как правило, обратимо, но может ухудшаться, в том числе привести к ишемическому или геморрагическому инсульту. Задержка в постановке диагноза и лечении может вести к стойким неврологическим нарушениям. При подозрении на синдром обратимой задней энцефалопатии прием препарата Гиления® следует прекратить.
<i>Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами и препаратами, модифицирующими течение заболевания</i>	<i>Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами и препаратами, модифицирующими течение заболевания</i>
Исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Гиления® у пациентов, переведенных на него с	Исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Гиления® у пациентов, переведенных на него с

Старая редакция	Новая редакция
терифлуномида, диметилфумарата и алемтузумаба, не проводилось. При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Гиления[®], следует принимать во внимание механизм действия ранее применяемого препарата, а также учитывать период его полувыведения во избежание развития суммарного угнетающего эффекта на иммунную систему. При этом следует учитывать риск реактивации заболевания. Перед началом терапии препаратом Гиления[®] следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного после отмены предшествующей терапии, чтобы убедиться в прекращении ее угнетающего эффекта на иммунную систему (например, цитопении). У пациентов, получавших ранее лечение интерфероном или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Гиления[®] может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. Если перевод осуществляется с диметилфумарата, препарат Гиления[®] следует начинать применять лишь после периода вымывания, достаточного для восстановления показателей крови. Как правило, для полного выведения натализумаба требуется 2-3 месяца с момента прекращения терапии. Выведение	терифлуномида, диметилфумарата и алемтузумаба, не проводилось. При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Гиления[®], следует принимать во внимание механизм действия ранее применяемого препарата, а также учитывать период его полувыведения во избежание развития суммарного угнетающего эффекта на иммунную систему. При этом следует учитывать риск реактивации заболевания. Перед началом терапии препаратом Гиления[®] следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного после отмены предшествующей терапии, чтобы убедиться в прекращении ее угнетающего эффекта на иммунную систему (например, цитопении). У пациентов, получавших ранее лечение интерфероном или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Гиления[®] может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. Если перевод осуществляется с диметилфумарата, препарат Гиления[®] следует начинать применять лишь после периода вымывания, достаточного для восстановления показателей крови. Как правило, для полного выведения натализумаба требуется 2-3 месяца с момента прекращения терапии. Выведение

Старая редакция	Новая редакция
терифлуномида из плазмы крови медленное и может занимать от нескольких месяцев до 2 лет без проведения процедуры ускоренного выведения. Рекомендуется прибегать к процедуре ускоренной элиминации, описанной в инструкции по медицинскому применению терифлуномида. В отсутствие этой процедуры период вымывания должен быть не менее 3,5 месяцев. При переводе пациентов с натализумаба или терифлуномида на препарат Гиления® следует соблюдать осторожность и учитывать возможность дополнительного действия на иммунную систему. Алемтузумаб оказывает глубокое и продолжительное иммуносупрессивное действие. Поскольку фактическая длительность подобного действия неизвестна, применение препарата Гиления® после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для конкретного пациента. Решение о длительном применении кортикостероидов в качестве сопутствующих препаратов следует принимать после тщательной оценки. <i>Одновременное применение мощных индукторов изоферментов CYP450</i> При применении финголимода одновременно с мощными индукторами изоферментов CYP450 следует соблюдать	терифлуномида из плазмы крови медленное и может занимать от нескольких месяцев до 2 лет без проведения процедуры ускоренного выведения. Рекомендуется прибегать к процедуре ускоренной элиминации, описанной в инструкции по медицинскому применению терифлуномида. В отсутствие этой процедуры период вымывания должен быть не менее 3,5 месяцев. При переводе пациентов с натализумаба или терифлуномида на препарат Гиления® следует соблюдать осторожность и учитывать возможность дополнительного действия на иммунную систему. Алемтузумаб оказывает глубокое и продолжительное иммуносупрессивное действие. Поскольку фактическая длительность подобного действия неизвестна, применение препарата Гиления® после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для конкретного пациента. Решение о длительном применении кортикостероидов в качестве сопутствующих препаратов следует принимать после тщательной оценки. <i>Одновременное применение мощных индукторов изоферментов CYP450</i> При применении финголимода одновременно с мощными индукторами изоферментов CYP450 следует соблюдать

Старая редакция	Новая редакция
осторожность. Одновременное применение зверобоя не рекомендуется. <i>Новообразования кожи</i> У пациентов, получавших препарат, отмечено развитие базальноклеточной карциномы и других новообразований кожи, включая злокачественную меланому, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, карциному из клеток Меркеля. Следует сохранять настороженность в отношении новообразований кожи, а в начале лечения рекомендуется провести медицинское обследование с осмотром кожных покровов. В последующем такое обследование рекомендуется проводить каждые 6-12 месяцев по усмотрению лечащего врача. При обнаружении поражений, вызывающих подозрения, пациента следует направить к дерматологу. Принимая во внимание риск развития кожных злокачественных новообразований, пациентов, получающих финголимод, следует предупреждать о том, чтобы они не находились на солнце без использования защитных средств. На фоне применения финголимода пациенты не должны получать фототерапию с использованием УФ-В излучения или фотохимиотерапию PUVA.	осторожность. Одновременное применение зверобоя не рекомендуется. <i>Злокачественные новообразования</i> <i>Злокачественные новообразования кожи</i> У пациентов, получавших препарат, отмечено развитие базальноклеточной карциномы и других новообразований кожи, включая злокачественную меланому, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, карциному из клеток Меркеля. Следует сохранять настороженность в отношении новообразований кожи, а в начале лечения рекомендуется провести медицинское обследование с осмотром кожных покровов. В последующем такое обследование рекомендуется проводить каждые 6-12 месяцев по усмотрению лечащего врача. При обнаружении поражений, вызывающих подозрения, пациента следует направить к дерматологу. Принимая во внимание риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентов, получающих финголимод, следует предупредить о необходимости использования средств защиты от УФ-излучения. На фоне применения финголимода пациенты не должны получать фототерапию с использованием УФ-В излучения или фотохимиотерапию PUVA. <i>Лимфомы</i> В клинических исследованиях и в период пострегистрационного

Старая редакция	Новая редакция
<i>Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Гилениа®</i> В пострегистрационном периоде отмечались случаи тяжелого обострения заболевания у пациентов, прекративших применять финголимод. Как правило, ухудшение состояния происходило в течение 12 недель, но также были отмечены случаи ухудшения в течение 24 и более недель после отмены терапии препаратом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при отмене терапии препаратом Гилениа®. Если необходима отмена препарата, пациентов следует наблюдать на предмет развития соответствующих симптомов и признаков и проводить необходимое лечение.	применения препарата наблюдались случаи развития лимфомы. Описанные случаи были гетерогенными по своей природе, в основном встречалась неходжкинская лимфома, включая В-клеточные и Т-клеточные лимфомы. Имели место случаи Т-клеточной лимфомы кожи (грибовидной гранулемы). <i>Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Гилениа®</i> В пострегистрационном периоде отмечались случаи тяжелого обострения заболевания у пациентов, прекративших применять финголимод. Как правило, ухудшение состояния происходило в течение 12 недель, но также были отмечены случаи ухудшения в течение 24 и более недель после отмены терапии препаратом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при отмене терапии препаратом Гилениа®. Если необходима отмена препарата, пациентов следует наблюдать на предмет развития соответствующих симптомов и признаков и проводить необходимое лечение. Опухолеподобные очаги демиелинизации В пострегистрационном периоде выявлены редкие случаи формирования опухолеподобных очагов демиелинизации, связанных с обострением РС. В случае тяжелого обострения следует провести МРТ для

Старая редакция	Новая редакция
<i>Прекращение лечения финголимодом</i> После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимода из кровотока для того, чтобы финголимод вывелся из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего применения препарата Гиления®, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема препарата Гиления® возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.	исключения опухолеподобных очагов. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Гиления® индивидуально, принимая во внимание пользу и риски у конкретного пациента. <i>Прекращение лечения финголимодом</i> После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимода из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего применения препарата Гиления®, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема препарата Гиления® возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом. <i>Беременность, риск для плода и контрацепция</i> В связи с потенциальным серьезным риском для плода необходимо исключить беременность у женщин, обладающих репродуктивным

Старая редакция	Новая редакция
	потенциалом, перед началом приема препарата Гиления®. Медицинскому специалисту следует объяснить риски негативного воздействия препарата на плод. Во время терапии препаратом Гиления® следует избегать наступления беременности и применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода терапии и в течение 2 месяцев после прекращения терапии. В случае если беременность наступила во время терапии препаратом Гиления®, то необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата Гиления®, принимая во внимание результаты индивидуальной оценки пользы и рисков как для матери, так и для плода (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», а также раздел «Меры предосторожности», подраздел «Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Гиления®»). <i>Пациенты 10-18 лет</i> Перед началом применения препарата Гиления® следует провести все вакцинации, рекомендованные местным календарем прививок.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <i>Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, контрацепция у женщин</i> Перед началом применения финголимода	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <i>Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, контрацепция у женщин</i> Перед началом применения финголимода

Старая редакция	Новая редакция
следует получить отрицательный результат теста на беременность и проинформировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о серьезном риске для плода и о необходимости применения эффективной контрацепции в течение всего времени применения препарата и около 2 месяцев после окончания лечения, что обусловлено длительным периодом выведения препарата и сохраняющимся риском для плода.	следует получить отрицательный результат теста на беременность и проинформировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о серьезном риске для плода и о необходимости применения эффективной контрацепции в течение всего времени применения препарата и около 2 месяцев после окончания лечения, что обусловлено длительным периодом выведения препарата и сохраняющимся риском для плода.
<i>Беременность</i>	<i>Беременность</i> Имеющиеся пострегистрационные данные и сведения из регистра случаев беременности позволяют предполагать, что лечение финголимодом связано с увеличением распространенности серьезных врожденных аномалий развития по сравнению с общей популяцией.
На протяжении всего времени применения препарата следует применять надежные методы контрацепции и избегать наступления беременности. В случае если беременность диагностирована во время применения препарата, терапию финголимодом рекомендуется отменить. При отмене препарата по причине возникновения беременности или планирования беременности ознакомьтесь с информацией в разделе «Меры предосторожности», подраздел «Возврат активного заболевания (рецидив) после	На протяжении всего времени применения препарата следует применять надежные методы контрацепции и избегать наступления беременности. В случае если беременность диагностирована во время применения препарата необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата, принимая во внимание результаты индивидуальной оценки пользы и рисков как для матери, так и для плода. Следует предоставить медицинское заключение о рисках негативного воздействия препарата на

Старая редакция	Новая редакция
отмены терапии препаратом Гиления®». В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, в частности незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того, известно, что рецептор, на который действует финголимод (рецептор сфингозин 1-фосфата), участвует в формировании сосудов в эмбриогенезе. Данные по применению финголимода у беременных ограничены.	плод, а также провести контрольное обследование (например, ультразвуковое исследование). Также необходимо принимать во внимание риск тяжелого обострения заболевания у женщин, прекративших прием финголимода в связи с наступлением беременности или в связи с планируемой беременностью, поэтому пациенты должны обсудить с лечащим врачом альтернативные варианты лечения. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, в частности незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того, известно, что рецептор, на который действует финголимод (рецептор сфингозин 1-фосфата), участвует в формировании сосудов в эмбриогенезе. Данные по применению финголимода у беременных ограничены. Женщинам, планирующим беременность, следует прекратить прием препарата за 2 месяца до зачатия. При проспективной оценке более 600 случаев беременности, завершившихся живорождением, мертворождением или прерыванием беременности вследствие аномалий развития плода в результате воздействия финголимода на мать в период гестации, зарегистрированных в

Старая редакция	Новая редакция
Данные о влиянии финголимода на сократительную деятельность матки и роды отсутствуют. <i>Грудное вскармливание</i> Финголиמוד проникает в молоко лактирующих животных. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко, женщинам, принимающим финголиמוד, следует	пострегистрационном периоде, доля крупных врожденных аномалий развития составила приблизительно 5 %. Распространенность крупных врожденных аномалий развития в общей популяции составляет от 2 до 4 %. Паттерн аномалий развития, зарегистрированных на фоне лечения финголиמודом, аналогичен таковому в общей популяции, при этом частыми серьезными аномалиями развития являются: • Врожденные пороки сердца, например, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрада Фалло; • Аномалии почек; • Аномалии костно-мышечной системы. Сведения о кластеризации специфических аномалий строения, связанных с лечением финголиמודом, отсутствуют. Данные о влиянии финголимода на сократительную деятельность матки и роды отсутствуют. <i>Грудное вскармливание</i> Финголиמוד проникает в молоко лактирующих животных. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко, женщинам, принимающим финголиמוד, следует

Старая редакция	Новая редакция
прекратить грудное вскармливание. <i>Фертильность</i> Данные доклинических исследований не свидетельствуют о повышенном риске снижения фертильности на фоне применения финголимода.	прекратить грудное вскармливание. <i>Фертильность</i> Данные доклинических исследований не свидетельствуют о повышенном риске снижения фертильности на фоне применения финголимода.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> Данные по безопасности применения препарата Гилениа® получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с рецидивирующим РРС. Общее число пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозах 0,5 мг или 1,25 мг, составило 2431. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2301 (FREEDOMS) было включено 854 взрослых пациента, получавших финголигод, и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголигод, и 355 взрослых пациентов, получавших плацебо. В объединенных данных этих двух исследований при применении препарата Гилениа® в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные реакции (НР): инфекции, макулярный отек и преходящая атриовентрикулярная	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> Данные по безопасности применения препарата Гилениа® получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с рецидивирующим РРС. Общее число пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозах 0,5 мг или 1,25 мг, составило 2431. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2301 (FREEDOMS) было включено 854 взрослых пациента, получавших финголигод, и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголигод, и 355 взрослых пациентов, получавших плацебо. В объединенных данных этих двух исследований при применении препарата Гилениа® в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные реакции (НР): инфекции, макулярный отек и преходящая атриовентрикулярная

Старая редакция	Новая редакция
блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота $\geq 10\%$) при применении препарата в дозе 0,5 мг наблюдались грипп, синусит, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов и кашель. Самой частой причиной прекращения терапии препаратом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2,2%). НР в однолетнем исследовании D2302 (TRANSFORMS), включившем 849 взрослых пациентов, получавших финголимод (в группе сравнения применяли интерферон бета-1a), как правило, были сходны с плацебо-контролируемыми исследованиями с учетом различий в продолжительности исследования. Ниже представлены НР, выявленные в результате клинических исследований. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным). <i>Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто</i> – грипп, синусит; <i>часто</i> – инфекции, вызванные вирусом герпеса, бронхит, отрубевидный лишай; <i>нечасто</i> – пневмония; <i>неизвестно</i> – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)**,	блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота $\geq 10\%$) при применении препарата в дозе 0,5 мг наблюдались грипп, синусит, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов и кашель. Самой частой причиной прекращения терапии препаратом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2,2 %). НР в однолетнем исследовании D2302 (TRANSFORMS), включившем 849 взрослых пациентов, получавших финголимод (в группе сравнения применяли интерферон бета-1a), как правило, были сходны с плацебо-контролируемыми исследованиями с учетом различий в продолжительности исследования. Ниже представлены НР, выявленные в результате клинических исследований. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным). <i>Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто</i> – грипп, синусит; <i>часто</i> – инфекции, вызванные вирусом герпеса, бронхит, отрубевидный лишай; <i>нечасто</i> – пневмония; <i>неизвестно</i> – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)**,

Старая редакция	Новая редакция
криптококковые инфекции**.	криптококковые инфекции**.
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания (включая кисты и полипы): часто – базальноклеточная карцинома; нечасто – злокачественная меланома****; редко – лимфома***, плоскоклеточная карцинома****; очень редко – саркома Капоши****; неизвестно – карцинома из клеток Меркеля***.</i>	<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания (включая кисты и полипы): часто – базальноклеточная карцинома; нечасто – злокачественная меланома****; редко – лимфома***, плоскоклеточная карцинома****; очень редко – саркома Капоши****; неизвестно – карцинома из клеток Меркеля***.</i>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лимфопения, лейкопения; нечасто – тромбоцитопения; неизвестно – периферические отеки***.</i>	<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лимфопения, лейкопения; нечасто – тромбоцитопения; неизвестно – периферические отеки***.</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек на этапе начала лечения***.</i>	<i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек на этапе начала лечения***.</i>
<i>Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – депрессивное настроение.</i>	<i>Нарушения психики: часто – депрессия; нечасто – депрессивное настроение.</i>
<i>Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, мигрень; нечасто – судорожные приступы; редко – синдром обратимой задней энцефалопатии*; неизвестно – тяжелое ухудшение заболевания после отмены препарата.</i>	<i>Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, мигрень; нечасто – судорожные приступы; редко – синдром обратимой задней энцефалопатии*; неизвестно – тяжелое ухудшение заболевания после отмены препарата.</i>
<i>Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – макулярный отек.</i>	<i>Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – макулярный отек.</i>
<i>Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, атриовентрикулярная</i>	<i>Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, атриовентрикулярная</i>

Старая редакция	Новая редакция
блокада; <i>очень редко</i> – инверсия зубца Т***. Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение АД. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: <i>очень часто</i> – кашель; часто – одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: <i>очень часто</i> – диарея; <i>нечасто</i> – тошнота***. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – экзема, алопеция, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: <i>очень часто</i> – боль в спине, частота неизвестна – миалгия, артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения. Лабораторные и инструментальные данные: <i>очень часто</i> – повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), АСТ); часто – повышение концентрации триглицеридов крови; <i>нечасто</i> – нейтропения. <i>*HP не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод во всех клинических исследованиях.</i>	блокада; <i>очень редко</i> – инверсия зубца Т***. Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение АД. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: <i>очень часто</i> – кашель; часто – одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: <i>очень часто</i> – диарея; <i>нечасто</i> – тошнота***. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – экзема, алопеция, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: <i>очень часто</i> – боль в спине, <i>неизвестно</i> – миалгия, артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения. Лабораторные и инструментальные данные: <i>очень часто</i> – повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), АСТ); часто – повышение концентрации триглицеридов крови; <i>нечасто</i> – нейтропения; <i>неизвестно</i> – снижение массы тела. <i>*HP не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод во всех клинических исследованиях.</i>

Старая редакция	Новая редакция
ПМЛ и криптококковые инфекции (включая криптококковый менингит) отмечались в пострегистрационном периоде. * НР, зарегистрированные из спонтанных сообщений и литературы. **** Категория частоты встречаемости и оценка рисков основана из расчета на >24000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических исследованиях.	**ПМЛ и криптококковые инфекции (включая криптококковый менингит) отмечались в пострегистрационном периоде. *** НР, зарегистрированные из спонтанных сообщений и литературы. **** Категория частоты встречаемости и оценка рисков основана из расчета на >24000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических исследованиях.
Описание отдельных нежелательных реакций	Описание отдельных нежелательных реакций
Инфекции	Инфекции
При применении препарата в клинических исследованиях в дозе 0,5 мг у пациентов с РС общая частота инфекций (65,1%) была сходной с таковой в группе плацебо. Однако у пациентов, получавших финголимод, чаще отмечались инфекции нижних отделов дыхательной системы, в первую очередь бронхит, и в меньшей степени инфекции, вызванные вирусом герпеса, и пневмония.	При применении препарата в клинических исследованиях в дозе 0,5 мг у пациентов с РС общая частота инфекций (65,1%) была сходной с таковой в группе плацебо. Однако у пациентов, получавших финголимод, чаще отмечались инфекции нижних отделов дыхательной системы, в первую очередь бронхит, и в меньшей степени инфекции, вызванные вирусом герпеса, и пневмония.
При лечении препаратом в дозе 0,5 мг были зарегистрированы несколько случаев диссеминированного герпеса, включая случаи со смертельным исходом.	При лечении препаратом в дозе 0,5 мг были зарегистрированы несколько случаев диссеминированного герпеса, включая случаи со смертельным исходом.
	Случаи инфекции ВПЧ, включая папиллому, дисплазию и ВПЧ-ассоциированный рак, наблюдались в пострегистрационном периоде применения препарата (см. раздел

Старая редакция	Новая редакция
В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития оппортунистических инфекций, вызванных вирусами (например, вирус опоясывающего герпеса (<i>varicella zoster virus</i>, VZV), вирус, вызывающий развитие ПМЛ (<i>John Cunningham virus</i>, JCV), вирус простого герпеса (<i>herpes simplex virus</i>, HSV)), грибками (например, криптококками, включая криптококковый менингит) или бактериями (например, атипичные микобактерии), в том числе с летальным исходом. <i>Макулярный отек</i> В клинических исследованиях у пациентов с РС частота отека макулы при применении препарата в дозе 0,5 мг составляла 0,5%, а при применении в более высокой дозе 1,25 мг – 1,1%. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдалось в течение 3-4 месяцев после начала лечения. В ряде случаев наблюдался отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом обследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождался нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения препаратом в большинстве случаев происходило уменьшение выраженности или спонтанное разрешение данного состояния. Риск повторного возникновения	«Меры предосторожности при применении»). В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития оппортунистических инфекций, вызванных вирусами (например, вирус опоясывающего герпеса (<i>varicella zoster virus</i>, VZV), вирус, вызывающий развитие ПМЛ (<i>John Cunningham virus</i>, JCV), вирус простого герпеса (<i>herpes simplex virus</i>, HSV)), грибками (например, криптококками, включая криптококковый менингит) или бактериями (например, атипичные микобактерии), в том числе с летальным исходом. <i>Макулярный отек</i> В клинических исследованиях у пациентов с РС частота отека макулы при применении препарата в дозе 0,5 мг составляла 0,5 %, а при применении в более высокой дозе 1,25 мг – 1,1 %. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдалось в течение 3-4 месяцев после начала лечения. В ряде случаев наблюдался отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом обследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождался нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения препаратом в большинстве случаев происходило уменьшение выраженности или спонтанное разрешение данного состояния. Риск повторного возникновения

Старая редакция	Новая редакция
после возобновления терапии не изучен. Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита (17% среди пациентов с увеитом в анамнезе и 0,6% без такового). Применение финголимода не изучали у пациентов с РС и сахарным диабетом, который характеризуется высоким риском развития макулярного отека. В клинических исследованиях у пациентов с трансплантацией почки, куда были также включены пациенты с сахарным диабетом, применение препарата в дозах 2,5 мг и 5 мг приводило к повышению частоты развития макулярного отека в 2 раза.	после возобновления терапии не изучен. Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита (17 % среди пациентов с увеитом в анамнезе и 0,6 % без такового). Применение финголимода не изучали у пациентов с РС и сахарным диабетом, который характеризуется высоким риском развития макулярного отека. В клинических исследованиях у пациентов с трансплантацией почки, куда были также включены пациенты с сахарным диабетом, применение препарата в дозах 2,5 мг и 5 мг приводило к повышению частоты развития макулярного отека в 2 раза.
<i>Брадикаритмия</i> В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзиторное снижение ЧСС и замедление атриовентрикулярной проводимости, при этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение 6 часов после приема препарата в дозе 0,5 мг (среднее снижение на 12-13 ударов в минуту). ЧСС менее 40 ударов в минуту у взрослых и менее 50 ударов в минуту у детей при применении препарата в дозе 0,5 мг отмечалась редко. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Как правило, брадикардия протекала бессимптомно, однако у некоторых пациентов развивались симптомы слабой и средней степени,	<i>Брадикаритмия</i> В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзиторное снижение ЧСС и замедление атриовентрикулярной проводимости, при этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение 6 ч после приема препарата в дозе 0,5 мг (среднее снижение на 12-13 ударов в минуту). ЧСС менее 40 ударов в минуту у взрослых и менее 50 ударов в минуту у детей при применении препарата в дозе 0,5 мг отмечалась редко. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Как правило, брадикардия протекала бессимптомно, однако у некоторых пациентов развивались симптомы слабой и средней степени,

Старая редакция	Новая редакция
включая артериальную гипотензию, головокружение, повышенную утомляемость и/или ощущение сердцебиения. Перечисленные симптомы разрешались в течение 24 ч после начала лечения. В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале терапии атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени (удлинение интервала PR на ЭКГ) наблюдалась у 4,7% пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг, у 2,8% пациентов, получавших интерферон бета-1а и у 1,6% в группе плацебо. АВ-блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2% взрослых пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг. В пострегистрационном периоде отмечены случаи преходящей, самопроизвольно разрешающейся полной АВ-блокады в течение первых 6 часов после применения первой дозы препарата Гилениа®. Симптомы разрешались самопроизвольно. Нарушения проводимости, наблюдаемые как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационном периоде, как правило, были транзиторными, бессимптомными и разрешались в течение первых 24 ч после начала лечения. У одного пациента с асимптоматической АВ-блокадой II степени типа Мобитц I применили изопреналин, однако большинству пациентов медицинского	включая артериальную гипотензию, головокружение, повышенную утомляемость и/или ощущение сердцебиения. Перечисленные симптомы разрешались в течение 24 ч после начала лечения. В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале терапии атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени (удлинение интервала PR на ЭКГ) наблюдалась у 4,7 % пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг, у 2,8 % пациентов, получавших интерферон бета-1а и у 1,6 % в группе плацебо. АВ-блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2 % взрослых пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг. В пострегистрационном периоде отмечены случаи преходящей, самопроизвольно разрешающейся полной АВ-блокады в течение первых 6 ч после применения первой дозы препарата Гилениа®. Симптомы разрешались самопроизвольно. Нарушения проводимости, наблюдаемые как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационном периоде, как правило, были транзиторными, бессимптомными и разрешались в течение первых 24 ч после начала лечения. У одного пациента с асимптоматической АВ-блокадой II степени типа Мобитц I применили изопреналин, однако большинству пациентов медицинского

Старая редакция	Новая редакция
вмешательства не требовалось. В пострегистрационном периоде описаны изолированные отсроченные случаи преходящей асистолии и необъяснимой внезапной смерти в течение 24 часов после первого приема препарата на фоне одновременного применения других лекарственных препаратов и/или сопутствующей патологии, однако связь между приемом препарата Гилениа® и данными событиями не доказана.	вмешательства не требовалось. В пострегистрационном периоде описаны изолированные отсроченные случаи преходящей асистолии и необъяснимой внезапной смерти в течение 24 ч после первого приема препарата на фоне одновременного применения других лекарственных препаратов и/или сопутствующей патологии, однако связь между приемом препарата Гилениа® и данными событиями не доказана.
<i>Артериальное давление (АД)</i> В клинических исследованиях при применении препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РС отмечалось небольшое повышение систолического АД в среднем на 3 мм рт. ст., диастолического АД – на 1 мм рт. ст. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 1 месяц после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,5% пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг (в группе плацебо у 3,3% пациентов). По данным пострегистрационных наблюдений случаи повышения АД отмечались в течение первого месяца лечения и в первый день применения препарата, при этом в некоторых случаях требовалось применение гипотензивных препаратов или прерывание лечения препаратом Гилениа®.	<i>Артериальное давление (АД)</i> В клинических исследованиях при применении препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РС отмечалось небольшое повышение систолического АД в среднем на 3 мм рт. ст., диастолического АД – на 1 мм рт. ст. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 1 месяц после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,5 % пациентов, получавших препарат Гилениа® в дозе 0,5 мг (в группе плацебо у 3,3 % пациентов). По данным пострегистрационных наблюдений случаи повышения АД отмечались в течение первого месяца лечения и в первый день применения препарата, при этом в некоторых случаях требовалось применение гипотензивных препаратов или прерывание лечения препаратом Гилениа®.
<i>Нарушение функции печени</i> В клинических исследованиях у взрослых	<i>Нарушение функции печени</i> В клинических исследованиях у взрослых

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с РС, получавших лечение препаратом Гиления®, отмечалось повышение активности «печеночных» ферментов. При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0% случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ ≥ 3 х ВГН (верхняя граница нормы) и в 1,8% случаев – в ≥ 5 х ВГН. У некоторых пациентов при возобновлении терапии отмечалось повторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, что подтверждает связь с препаратом. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев. Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходила приблизительно через 2 месяца после прекращения приема препарата. У небольшого числа пациентов с повышенной активностью АЛТ ≥ 5 х ВГН (10 в группе 1,25 мг, 2 в группе 0,5 мг), продолжавших лечение препаратом, нормализация активности АЛТ произошла приблизительно в течение 5 месяцев терапии.	пациентов с РС, получавших лечение препаратом Гиления®, отмечалось повышение активности «печеночных» ферментов. При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0 % случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ ≥ 3 × ВГН (верхняя граница нормы) и в 1,8 % случаев – в ≥ 5 × ВГН. У некоторых пациентов при возобновлении терапии отмечалось повторное повышение активности «печеночных» трансаминаз, что подтверждает связь с препаратом. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев. Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходила приблизительно через 2 месяца после прекращения приема препарата. У небольшого числа пациентов с повышенной активностью АЛТ ≥ 5 × ВГН (10 в группе 1,25 мг, 2 в группе 0,5 мг), продолжавших лечение препаратом, нормализация активности АЛТ произошла приблизительно в течение 5 месяцев терапии.
<i>Неврологические нарушения</i> Имеются сообщения о редких случаях поражения нервной системы у взрослых пациентов, получающих финголимод в высоких дозах (1,25 мг или 5,0 мг), включая развитие ишемических и геморрагических инсультов и атипичных	<i>Неврологические нарушения</i> Имеются сообщения о редких случаях поражения нервной системы у взрослых пациентов, получающих финголимод в высоких дозах (1,25 мг или 5,0 мг), включая развитие ишемических и геморрагических инсультов и атипичных

Старая редакция	Новая редакция
неврологических расстройств, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)-подобные состояния.	неврологических расстройств, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)-подобные состояния.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	<i>Нарушения со стороны сосудов</i>
При лечении финголимодом в дозе 1,25 мг редко отмечались окклюзии периферических артерий.	При лечении финголимодом в дозе 1,25 мг редко отмечались окклюзии периферических артерий.
<i>Дыхательная система</i>	<i>Дыхательная система</i>
В клиническом исследовании через 1 месяц применения препарата отмечалось незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. К 24 месяцу снижение предполагаемого ОФВ₁ в процентном отношении от изначального показателя составило 2,7% при применении финголимоды в дозе 0,5 мг и 1,2% в группе плацебо, после отмены терапии данное различие нивелировалось. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимоды в дозе 0,5 мг составило 3,3% в сравнении с 2,7% в группе плацебо.	В клиническом исследовании через 1 месяц применения препарата отмечалось незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. К 24 месяцу снижение предполагаемого ОФВ₁ в процентном отношении от изначального показателя составило 2,7 % при применении финголимоды в дозе 0,5 мг и 1,2 % в группе плацебо, после отмены терапии данное различие нивелировалось. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимоды в дозе 0,5 мг составило 3,3 % в сравнении с 2,7 % в группе плацебо.
<i>Судорожные приступы</i>	<i>Судорожные приступы</i>
При применении препарата Гилениа® в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи развития судорожных приступов, включая эпилептический статус, у взрослых. В	При применении препарата Гилениа® в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи развития судорожных приступов, включая эпилептический статус, у взрослых. В

Старая редакция	Новая редакция
клинических у взрослых частота судорожных приступов была 0,9% у пациентов, получавших финголимод, против 0,3% в группе плацебо. Неизвестно, связаны ли эти явления только с течением РС, или только с препаратом Гиления[®], или с их сочетанием.	клинических исследованиях у взрослых частота судорожных приступов была 0,9 % у пациентов, получавших финголимод, против 0,3 % в группе плацебо. Неизвестно, связаны ли эти явления только с течением РС, или только с препаратом Гиления[®], или с их сочетанием.
<i>Лимфомы</i>	<i>Лимфомы</i>
По данным клинических и пострегистрационных исследований, у пациентов, получавших препарат Гиления[®], отмечалось развитие различных типов лимфом, в том числе смертельный случай В-клеточной лимфомы, положительной по вирусу Эпштейна-Барр. Частота лимфом (В- и Т-клеточной) в клинических исследованиях была выше, чем ожидается в общей популяции. В пострегистрационном периоде также были зарегистрированы отдельные случаи кожной Т-клеточной лимфомы (грибовидная гранулема).	По данным клинических и пострегистрационных исследований, у пациентов, получавших препарат Гиления[®], отмечалось развитие различных типов лимфом. В основном встречалась неходжкинская лимфома, включая В-клеточные и Т-клеточные лимфомы. В том числе смертельный случай В-клеточной лимфомы, положительной по вирусу Эпштейна-Барр. Частота лимфом (В- и Т-клеточной) в клинических исследованиях была выше, чем ожидается в общей популяции. В пострегистрационном периоде также были зарегистрированы отдельные случаи кожной Т-клеточной лимфомы (грибовидная гранулема).
<i>Гемофагоцитарный синдром</i>	<i>Гемофагоцитарный синдром</i>
В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение финголимодом, отмечены очень редкие случаи развития гемофагоцитарного синдрома с летальным исходом, связанные с инфекционным заболеванием. Гемофагоцитарный синдром – состояние, ассоциированное с инфекционными	В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение финголимодом, отмечены очень редкие случаи развития гемофагоцитарного синдрома с летальным исходом, связанные с инфекционным заболеванием. Гемофагоцитарный синдром – состояние, ассоциированное с инфекционными

Старая редакция	Новая редакция
заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний.	заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний.
<i>Пациенты старше 10 лет</i>	<i>Пациенты старше 10 лет</i>
В контролируемых клинических исследованиях у детей и подростков (10-18 лет) при применении препарата в дозе 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки общий профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.	В контролируемых клинических исследованиях у детей и подростков (10-18 лет) при применении препарата в дозе 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки общий профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.
В исследовании у детей судорожные приступы зарегистрированы у 5,6% пациентов, получавших финголимод, и у 0,9% пациентов, получавших интерферон бета-1a.	В исследовании у детей судорожные приступы зарегистрированы у 5,6 % пациентов, получавших финголимод, и у 0,9 % пациентов, получавших интерферон бета-1a.
<i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	<i>Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>



Стародубова М.В.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»