

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 № 6

Дата внесения изменения «_____» 20____ г. 04 06 21

Старая редакция	Новая редакция
МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ <i>Брадиаритмия</i> В начале применения финголимода отмечается преходящее снижение ЧСС, которое может сопровождаться задержкой атриовентрикулярного проведения, включая отдельные случаи преходящей 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	МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ <i>Брадиаритмия</i> В начале применения финголимода отмечается преходящее снижение ЧСС, которое может сопровождаться задержкой атриовентрикулярного проведения, включая отдельные случаи преходящей 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

Старая редакция	Новая редакция
пациентов ЧСС к концу первого месяца 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 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®.	пациентов ЧСС к концу первого месяца 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 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®.

Старая редакция	Новая редакция
Если через 6 ч после приема первой дозы 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	Если через 6 ч после приема первой дозы 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

Старая редакция	Новая редакция
Гиления® не следует применять у 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	Гиления® не следует применять у 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

Старая редакция	Новая редакция
пируэтной тахикардии. Поскольку в начале 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	пируэтной тахикардии. Поскольку в начале 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

Старая редакция	Новая редакция
пациента на лекарственные препараты, не 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	пациента на лекарственные препараты, не 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

Старая редакция	Новая редакция
частоте пульса на основе данных 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.	частоте пульса на основе данных 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.

Старая редакция	Новая редакция
Следует тщательно наблюдать пациента, 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.	Следует тщательно наблюдать пациента, 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	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

Старая редакция	Новая редакция
абсолютным количеством лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ 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	абсолютным количеством лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ 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

Старая редакция	Новая редакция
вопрос о его направлении к 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. 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	вопрос о его направлении к 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. 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

Старая редакция	Новая редакция
специалистом по инфекционным 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 финголиמוד, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности инфицирования	специалистом по инфекционным 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 финголиמוד, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности инфицирования

Старая редакция	Новая редакция
JC-вирусом в последующем. Перед 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	JC-вирусом в последующем. Перед 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.	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 3-4 месяца после начала терапии. При	<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 3-4 месяца после начала терапии. При

Старая редакция	Новая редакция
выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне применения препарата необходимо провести осмотр глазного дна, в том числе макулярной области.	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®.	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.	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>	<i>Нарушение функции печени</i>
У пациентов с РС, получавших препарат Гиления®, отмечались случаи повышения активности «печеночных» ферментов, в особенности АЛТ, а также ГГТ и	У пациентов с РС, получавших препарат Гиления®, отмечались случаи повышения активности «печеночных» ферментов, в особенности АЛТ, а также ГГТ и

Старая редакция	Новая редакция
аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клинических исследованиях повышение активности АЛТ до уровня $3 \times \text{ВГН}$ 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 $5 \times \text{ВГН}$ 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 $>5 \times \text{ВГН}$. 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. Поскольку финголимод оказывает	аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клинических исследованиях повышение активности АЛТ до уровня $3 \times \text{ВГН}$ 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 $5 \times \text{ВГН}$ 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 $>5 \times \text{ВГН}$. 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. Поскольку финголимод оказывает

Старая редакция	Новая редакция
иммуносупрессивное действие, у пациентов с активным вирусным гепатитом начало терапии следует отложить до разрешения данного состояния.	иммуносупрессивное действие, у пациентов с активным вирусным гепатитом начало терапии следует отложить до разрешения данного состояния.
	В период пострегистрационного применения препарата Гилениа® наблюдались случаи развития клинически значимого поражения печени (см. раздел «Побочное действие»). Признаки поражения печени, включая заметное повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови и повышения уровня общего билирубина, возникали уже через десять дней после приема первой дозы, а также были зарегистрированы после длительного применения. Сообщалось о случаях острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени.
Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом.	Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом, периодический контроль во время терапии и в течение 2 месяцев после прекращения приема препарата Гилениа®.
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	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

Старая редакция	Новая редакция
активности «печеночных» трансаминаз $\geq 5 \times \text{ВГН}$ требует более частого исследования «печеночных» ферментов, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При повторном подтверждении данного результата (активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$) 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 активности «печеночных» ферментов и проверить уровень билирубина.	активности «печеночных» трансаминаз $\geq 5 \times \text{ВГН}$ требует более частого исследования «печеночных» ферментов, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При повторном подтверждении данного результата (активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$) препарат Гиления® следует отменить и возобновить терапию только после того, как активность печеночных аминотрансфераз вернется к норме. Следует наблюдать за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов поражения печени. У пациентов, которые сообщают о симптомах, таких как тошнота неизвестной этиологии, рвота, боль в животе, дискомфорт в правом подреберье, вновь выявленная или усиливающаяся повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или темный цвет мочи, которые могут указывать на поражение печени, необходимо немедленно провести анализ активности «печеночных» трансаминаз и проверить уровень билирубина. При наличии клинических проявлений, сопровождающихся повышением активности АЛТ в три раза и уровня общего билирубина в сыворотке крови в два раза выше нормы, лечение препаратом Гиления® следует прекратить. Лечение не следует

Старая редакция	Новая редакция
При выявлении значительного поражения печени (например, активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$ 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. <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	возобновлять до тех пор, пока не будет определена другая причина признаков и симптомов поражения печени. При выявлении значительного поражения печени (например, активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$ 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. <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

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получающих финголимод, для определения количества моноклеаров требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов).	пациентов, получающих финголимод, для определения количества моноклеаров 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 Гилениа® 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 Гилениа® 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 Гилениа® 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 Гилениа® следует регулярно контролировать АД.	В клинических исследованиях у пациентов с РС среднее повышение систолического давления на фоне применения препарата Гилениа® 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 Гилениа® следует регулярно контролировать АД.
<i>Дыхательная система</i>	<i>Дыхательная система</i>
Через 1 месяц после начала применения препарата Гилениа® отмечалось	Через 1 месяц после начала применения препарата Гилениа® отмечалось

Старая редакция	Новая редакция
незначительное и дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ую 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> 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> Исследований по оценке эффективности и	незначительное и дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ую 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> 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> Исследований по оценке эффективности и

Старая редакция	Новая редакция
безопасности препарата Гилениа® у пациентов, переведенных на него с терифлуномида, диметилфумарата и алемтузумаба, не проводилось. При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Гилениа®, 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 Гилениа® 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 Гилениа® может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. Если перевод осуществляется с диметилфумарата, препарат Гилениа® следует начинать применять лишь после периода вымывания, достаточного для восстановления показателей крови. Как правило, для полного выведения	безопасности препарата Гилениа® у пациентов, переведенных на него с терифлуномида, диметилфумарата и алемтузумаба, не проводилось. При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Гилениа®, 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 Гилениа® 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 Гилениа® может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. Если перевод осуществляется с диметилфумарата, препарат Гилениа® следует начинать применять лишь после периода вымывания, достаточного для восстановления показателей крови. Как правило, для полного выведения

Старая редакция	Новая редакция
натализумаба требуется 2-3 месяца с момента прекращения терапии. Выведение 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	натализумаба требуется 2-3 месяца с момента прекращения терапии. Выведение 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

Старая редакция	Новая редакция
одновременно с мощными индукторами изоферментов СУР450 следует соблюдать 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>	одновременно с мощными индукторами изоферментов СУР450 следует соблюдать 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>

Старая редакция	Новая редакция
В клинических исследованиях и в период пострегистрационного 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. <i>Опухолеподобные очаги демиелинизации</i> В пострегистрационном периоде выявлены редкие случаи формирования опухолеподобных очагов демиелинизации, связанных с обострением РС. В случае тяжелого обострения следует провести	В клинических исследованиях и в период пострегистрационного 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. <i>Опухолеподобные очаги демиелинизации</i> В пострегистрационном периоде выявлены редкие случаи формирования опухолеподобных очагов демиелинизации, связанных с обострением РС. В случае тяжелого обострения следует провести

Старая редакция	Новая редакция
МРТ для исключения опухолеподобных очагов. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Гиления® индивидуально, принимая во внимание пользу и риски у конкретного пациента.	МРТ для 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 выведения 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>Прекращение лечения финголимодом</i> После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для выведения 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 потенциалом, перед началом приема препарата Гиления®.	<i>Беременность, риск для плода и контрацепция</i> В связи с потенциальным серьезным риском для плода необходимо исключить беременность у женщин, обладающих репродуктивным потенциалом, перед началом приема препарата Гиления®.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> Данные по безопасности применения препарата Гиления® получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> Данные по безопасности применения препарата Гиления® получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
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 финголимод, и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголимод, 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 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	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 финголимод, и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголимод, 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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)**; криптококковые инфекции**. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания (включая кисты и полипы): часто</i> – базальноклеточная карцинома; <i>нечасто</i> – злокачественная меланома****; <i>редко</i> – лимфома***, плоскоклеточная карцинома****; <i>очень редко</i> – саркома Капоши****; <i>неизвестно</i> – карцинома из клеток Меркеля***. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто</i> – лимфопения, лейкопения; <i>нечасто</i> – тромбоцитопения; <i>неизвестно</i> –	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)**; криптококковые инфекции**. <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные заболевания (включая кисты и полипы): часто</i> – базальноклеточная карцинома; <i>нечасто</i> – злокачественная меланома****; <i>редко</i> – лимфома***, плоскоклеточная карцинома****; <i>очень редко</i> – саркома Капоши****; <i>неизвестно</i> – карцинома из клеток Меркеля***. <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто</i> – лимфопения, лейкопения; <i>нечасто</i> – тромбоцитопения; <i>неизвестно</i> –

Старая редакция	Новая редакция
периферические отеки***. <i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек на этапе начала лечения***, аутоиммунная гемолитическая анемия***.</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 органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – макулярный отек.</i> <i>Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, атриовентрикулярная блокада; очень редко – инверсия зубца Т***.</i> <i>Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение АД.</i> <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; часто – одышка.</i> <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; нечасто – тошнота***.</i>	периферические отеки***. <i>Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек на этапе начала лечения***, аутоиммунная гемолитическая анемия***.</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 органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – макулярный отек.</i> <i>Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, атриовентрикулярная блокада; очень редко – инверсия зубца Т***.</i> <i>Нарушения со стороны сосудов: часто – повышение АД.</i> <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; часто – одышка.</i> <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея; нечасто – тошнота***.</i> <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестно –</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – экзема, алоpecia, кожный зуд.</i> <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в спине, неизвестно – миалгия, артралгия.</i> <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения.</i> <i>Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), АСТ); часто – повышение концентрации триглицеридов крови; нечасто – нейтропения; неизвестно – снижение массы тела.</i> <i>*НР не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод во всех клинических исследованиях.</i> <i>**ПМЛ и криптококковые инфекции (включая криптококковый менингит) отмечались в пострегистрационном периоде.</i> <i>*** НР, зарегистрированные из спонтанных сообщений и литературы.</i> <i>**** Категория частоты встречаемости и оценка рисков основана из расчета на >24000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических</i>	поражение печени***. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – экзема, алоpecia, кожный зуд.</i> <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в спине, неизвестно – миалгия, артралгия.</i> <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения.</i> <i>Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), АСТ); часто – повышение концентрации триглицеридов крови; нечасто – нейтропения; неизвестно – снижение массы тела.</i> <i>*НР не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод во всех клинических исследованиях.</i> <i>**ПМЛ и криптококковые инфекции (включая криптококковый менингит) отмечались в пострегистрационном периоде.</i> <i>*** НР, зарегистрированные из спонтанных сообщений и литературы.</i> <i>**** Категория частоты встречаемости и оценка рисков основана из расчета на >24000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических</i>

Старая редакция	Новая редакция
исследованиях. Описание отдельных нежелательных реакций 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 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 «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)), грибами (например, криптококками,	исследованиях. Описание отдельных нежелательных реакций 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 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 «Меры предосторожности при применении»). В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития оппортунистических инфекций, вызванных вирусами (например, вирус простого герпеса (<i>herpes simplex virus</i>, HSV) или вирус опоясывающего герпеса (<i>varicella zoster virus</i>, VZV), которые могут привести к менингиту/энцефалиту), вирус, вызывающий развитие ПМЛ (<i>John</i>

Старая редакция	Новая редакция
включая криптококковый менингит) или бактериями (например, атипичные микобактерии), в том числе с летальным исходом.	<i>Cunningham virus</i> , JCV)), грибами (например, криптококками, вызывающими криптококковый менингит) или бактериями (например, атипичные микобактерии), в том числе с летальным исходом.
<i>Макулярный отек</i>	<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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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>	<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, 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 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, 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-	В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале терапии атриовентрикулярная блокада (АВ-

Старая редакция	Новая редакция
блокада) I степени (удлинение интервала PR на ЭКГ) наблюдалась у 4,7 % пациентов, получавших препарат Гиления® в дозе 0,5 мг, у 2,8 % пациентов, получавших интерферон бета-1a и у 1,6 % в группе плацебо. АВ-блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2 % взрослых пациентов, получавших препарат Гиления® 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 Гиления®. 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 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	блокада) I степени (удлинение интервала PR на ЭКГ) наблюдалась у 4,7 % пациентов, получавших препарат Гиления® в дозе 0,5 мг, у 2,8 % пациентов, получавших интерферон бета-1a и у 1,6 % в группе плацебо. АВ-блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2 % взрослых пациентов, получавших препарат Гиления® 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 Гиления®. 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 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

Старая редакция	Новая редакция
между приемом препарата Гилениа® и данными событиями не доказана.	между приемом препарата Гилениа® и данными событиями не доказана.
<i>Артериальное давление (АД)</i>	<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®.	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>	<i>Нарушение функции печени</i>
В клинических исследованиях у взрослых пациентов с РС, получавших лечение препаратом Гилениа®, отмечалось повышение активности «печеночных» ферментов. При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0 % случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) и в 1,8 % случаев – в $\geq 5 \times \text{ВГН}$. У некоторых пациентов при возобновлении терапии отмечалось	В клинических исследованиях у взрослых пациентов с РС, получавших лечение препаратом Гилениа®, отмечалось повышение активности «печеночных» ферментов. При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0 % случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) и в 1,8 % случаев – в $\geq 5 \times \text{ВГН}$. У некоторых пациентов при возобновлении терапии отмечалось

Старая редакция	Новая редакция
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 $\geq 5 \times$ 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 неврологических расстройств, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)-подобные состояния. <i>Нарушения со стороны сосудов</i> При лечении финголимодом в дозе 1,25 мг редко отмечались окклюзии периферических артерий. <i>Дыхательная система</i>	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 $\geq 5 \times$ 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 неврологических расстройств, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)-подобные состояния. <i>Нарушения со стороны сосудов</i> При лечении финголимодом в дозе 1,25 мг редко отмечались окклюзии периферических артерий. <i>Дыхательная система</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 финголимода в дозе 0,5 мг и 1,2 % в группе плацебо, после отмены терапии данное различие нивелировалось. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимода в дозе 0,5 мг составило 3,3 % в сравнении с 2,7 % в группе плацебо. <i>Судорожные приступы</i> При применении препарата Гиления® в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи развития судорожных приступов, включая эпилептический статус, у взрослых. В клинических исследованиях у взрослых частота судорожных приступов была 0,9 % у пациентов, получавших финголиמוד, 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> По данным клинических и	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 финголимода в дозе 0,5 мг и 1,2 % в группе плацебо, после отмены терапии данное различие нивелировалось. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимода в дозе 0,5 мг составило 3,3 % в сравнении с 2,7 % в группе плацебо. <i>Судорожные приступы</i> При применении препарата Гиления® в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи развития судорожных приступов, включая эпилептический статус, у взрослых. В клинических исследованиях у взрослых частота судорожных приступов была 0,9 % у пациентов, получавших финголиמוד, 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> По данным клинических и

Старая редакция	Новая редакция
пострегистрационных исследований, у пациентов, получавших препарат Гилениа[®], 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).	пострегистрационных исследований, у пациентов, получавших препарат Гилениа[®], 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> 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 заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний.	<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 заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний.
<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 исследовании у детей судорожные	<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 исследовании у детей судорожные

Старая редакция	Новая редакция
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>	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>
Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3, тел. (495) 967 12 70; факс (495) 967 12 68. www.novartis.ru <i>В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:</i> ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. тел./факс (347) 272 92 85, www.pharmstd.ru.	Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Новартис Фарма» 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70, тел. (495) 967 12 70; факс (495) 967 12 68. www.novartis.ru <i>В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:</i> ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» 450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28. тел./факс (347) 272 92 85, www.pharmstd.ru.



Никинен С. В.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»