

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГИЛЕНИЯ®

капсулы, 0,5 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Изменение № 8

Дата внесения изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
СОСТАВ 1 капсула содержит: <i>действующее вещество</i> – финголимода гидрохлорид 0,560 мг, соответствует финголимода основанию 0,500 мг; <i>вспомогательные вещества</i> – маннитол, магния стеарат; <i>оболочка капсулы</i> – краситель железа оксид желтый (С.І. 77492, E172), титана диоксид (С.І. 77891, E171), желатин, печатные чернила черные: шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака концентрированный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (E172); печатные чернила желтые: шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, раствор аммиака концентрированный, краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), диметикон.	СОСТАВ 1 капсула содержит: <i>действующее вещество</i> – финголимода гидрохлорид 0,560 мг, соответствует финголимода основанию 0,500 мг; <i>вспомогательные вещества</i> – маннитол, магния стеарат; <i>оболочка капсулы</i> – краситель железа оксид желтый (С.І. 77492, E172), титана диоксид (С.І. 77891, E171), желатин, печатные чернила черные: шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака концентрированный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (С.І. 77499, E172); печатные чернила желтые: шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, раствор аммиака концентрированный, краситель железа оксид желтый (С.І. 77492, E172), титана диоксид (С.І. 77891, E171), диметикон.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Финголимок модулирует рецепторы	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Механизм действия Финголимок модулирует рецепторы

Старая редакция	Новая редакция
сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимодфосфата. В наномолярных концентрациях финголимодфосфат связывается с S1P-рецепторами на поверхности лимфоцитов, быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер и связывается с S1P-рецепторами на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимодфосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов. Перераспределение лимфоцитов приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. Исследования на животных и эксперименты <i>in vitro</i> показывают, что эффекты финголимода также могут быть обусловлены его взаимодействием с S1P-рецепторами на нервных клетках. Фармакодинамика течение 4-6 часов после первого приема препарата в дозе 0,5 мг количество лимфоцитов в крови снижается	сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимодфосфата. В наномолярных концентрациях финголимодфосфат связывается с S1P-рецепторами на поверхности лимфоцитов, быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер и связывается с S1P-рецепторами на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимодфосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов. Перераспределение лимфоцитов приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. Исследования на животных и эксперименты <i>in vitro</i> показывают, что эффекты финголимода также могут быть обусловлены его взаимодействием с S1P-рецепторами на нервных клетках. Фармакодинамика В течение 4-6 часов после первого приема препарата в дозе 0,5 мг количество лимфоцитов в крови снижается

Старая редакция	Новая редакция
приблизительно до 75% от исходного значения. При длительном ежедневном применении препарата количество лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2-х недель, достигая минимального показателя 500 клеток/мкл или приблизительно 30% от исходного значения. У 18% пациентов отмечалось по крайней мере однократное снижение количества лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При регулярном приеме препарата сниженное количество лимфоцитов сохранялось. Большинство Т- и В-лимфоцитов периодически проходит через лимфоидные органы, и именно эти клетки являются главной мишенью для действия финголимода. Однако около 15–20% Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками памяти и играющими важную роль в периферическом иммунном контроле, не проходят через лимфоидные органы и не подвержены воздействию финголимода. В течение нескольких дней после прекращения приема препарата в крови отмечается повышение количества лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после прекращения лечения. Постоянный прием финголимода приводит к небольшому снижению количества нейтрофилов, приблизительно до 80% от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимода.	приблизительно до 75% от исходного значения. При длительном ежедневном применении препарата количество лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2-х недель, достигая минимального показателя 500 клеток/мкл или приблизительно 30% от исходного значения. У 18% пациентов отмечалось по крайней мере однократное снижение количества лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При регулярном приеме препарата сниженное количество лимфоцитов сохранялось. Большинство Т- и В-лимфоцитов периодически проходит через лимфоидные органы, и именно эти клетки являются главной мишенью для действия финголимода. Однако около 15–20% Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками памяти и играющих важную роль в периферическом иммунном контроле, не проходят через лимфоидные органы и не подвержены воздействию финголимода. В течение нескольких дней после прекращения приема препарата в крови отмечается повышение количества лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после прекращения лечения. Постоянный прием финголимода приводит к небольшому снижению количества нейтрофилов, приблизительно до 80% от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимода.

Старая редакция	Новая редакция
В начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечается транзиторное снижение ЧСС (частоты сердечных сокращений) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдается в течение 6 часов после приема препарата, а 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Снижение ЧСС, вызванное финголимодом, может быть купировано применением атропина или изопrenalина. Показано, что сальметерол, применяемый ингаляционным путем, также вызывает умеренный положительный хронотропный эффект. В начале применения финголимода отмечается увеличение числа предсердных экстрасистол, не сопровождающееся увеличением частоты фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой аритмией или эктопией. Не отмечено влияния финголимода на уменьшение сердечного выброса. Автономные функции сердца, в том числе циркадианная вариабельность ЧСС и реакция на физическую нагрузку, не изменяются под влиянием финголимода. Однократное и многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг или 1,25 мг в	В начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечается транзиторное снижение ЧСС (частоты сердечных сокращений) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдается в течение 6 часов после приема препарата, а 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Снижение ЧСС, вызванное финголимодом, может быть купировано применением атропина или изопrenalина. Показано, что сальметерол, применяемый ингаляционным путем, также вызывает умеренный положительный хронотропный эффект. В начале применения финголимода отмечается увеличение числа предсердных экстрасистол, не сопровождающееся увеличением частоты фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой аритмией или эктопией. Не отмечено влияния финголимода на уменьшение сердечного выброса. Автономные функции сердца, в том числе циркадианная вариабельность ЧСС и реакция на физическую нагрузку, не изменяются под влиянием финголимода. Однократное и многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг или 1,25 мг в

Старая редакция	Новая редакция
течение двух недель не ассоциировалось с определяемым увеличением сопротивляемости дыхательных путей по значению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% от ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких). Отмечалось, однако, дозозависимое увеличение сопротивляемости дыхательных путей при однократном применении финголимода в дозе ≥ 5 мг, превышающей рекомендованную в 10 раз. Многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг, 1,25 мг или 5 мг не ассоциируется с уменьшением оксигенации, уменьшением сатурации кислорода при физической нагрузке или увеличением реактивности дыхательных путей к метахолину. У пациентов, получавших финголигод, отмечался нормальный бронходилатационный ответ на применение ингаляционных бета-агонистов. При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (PPC, средний балл по шкале инвалидности EDSS 2,0) финголигод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений болезни на 54%. При приеме препарата у 70% пациентов отмечалась стабильная ремиссия в течение 2-х лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголигод достоверно снижал риск прогрессирования	течение двух недель не ассоциировалось с определяемым увеличением сопротивляемости дыхательных путей по значению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% от ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких). Отмечалось, однако, дозозависимое увеличение сопротивляемости дыхательных путей при однократном применении финголимода в дозе ≥ 5 мг, превышающей рекомендованную в 10 раз. Многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг, 1,25 мг или 5 мг не ассоциируется с уменьшением оксигенации, уменьшением сатурации кислорода при физической нагрузке или увеличением реактивности дыхательных путей к метахолину. У пациентов, получавших финголигод, отмечался нормальный бронходилатационный ответ на применение ингаляционных бета-агонистов. При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (PPC, средний балл по шкале инвалидности EDSS 2,0) финголигод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений болезни на 54%. При приеме препарата у 70% пациентов отмечалась стабильная ремиссия в течение 2-х лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголигод достоверно снижал риск прогрессирования

Старая редакция	Новая редакция
нетрудоспособности. При применении препарата достоверно увеличивалось время до наступления 3-месячного и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с РРС на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации). Фармакокинетика Данные по фармакокинетике финголимоды были получены у здоровых добровольцев, у реципиентов почки и у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Фармакологически активным метаболитом является финголимодфосфат. Всасывание При приеме внутрь всасывается $\geq 85\%$ дозы. Всасывание финголимоды происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови, t_{max}, 12-16 ч). Кажущаяся абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 месяцев регулярного приема препарата (1 раз в	нетрудоспособности. При применении препарата достоверно увеличивалось время до наступления 3-месячного и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с РРС на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации). Фармакокинетика Данные по фармакокинетике финголимоды были получены у здоровых добровольцев, у реципиентов почки и у пациентов с рассеянным склерозом (РС). Фармакологически активным метаболитом является финголимодфосфат. Всасывание При приеме внутрь всасывается $\geq 85\%$ дозы. Всасывание финголимоды происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови, t_{max}, 12-16 ч). Кажущаяся абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 месяцев регулярного приема препарата (1 раз в

Старая редакция	Новая редакция
сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию ($C_{\max}$) или экспозицию (AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») финголимода. $C_{\max}$ финголимод-фосфата незначительно снижалась (на 34%), а AUC не менялась. По этой причине финголимод можно применять вне зависимости от времени приема пищи. <i>Распределение</i> Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови 86%). Финголимодфосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимодфосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%). Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200 ± 260 л). Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости было в 10000 раз	сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию ($C_{\max}$) или экспозицию (AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») финголимода. $C_{\max}$ финголимод-фосфата незначительно снижалась (на 34%), а AUC не менялась. По этой причине финголимод можно применять вне зависимости от времени приема пищи. <i>Распределение</i> Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови 86%). Финголимодфосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимодфосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%). Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200 ± 260 л). Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости было в 10000 раз

Старая редакция	Новая редакция
меньше принятой дозы (0,5 мг). <i>Метаболизм</i> У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголиמודфосфата и за счет окислительной биотрансформации, главным образом изоферментом CYP4F2 и, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполярных аналогов финголиמודцерамида. Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголиמוד (23,3%), финголиמודфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (МЗ – кислый карбоксильный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом М29 (8,9%) и М30 (7,3%)). <i>Выведение</i> Плазменный клиренс финголимода $6,3 \pm 2,3$ л/ч, средний кажущийся период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 6–9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголиמודфосфата в плазме крови в	меньше принятой дозы (0,5 мг). <i>Метаболизм</i> У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголиמודфосфата и за счет окислительной биотрансформации, главным образом изоферментом CYP4F2 и, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполярных аналогов финголиמודцерамида. Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголиמוד (23,3%), финголиמודфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (МЗ – кислый карбоксильный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом М29 (8,9%) и М30 (7,3%)). <i>Выведение</i> Плазменный клиренс финголимода $6,3 \pm 2,3$ л/ч, средний кажущийся период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 6–9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголиמודфосфата в плазме крови в

Старая редакция	Новая редакция
терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному периоду полувыведения. После приема внутрь около 81% дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов. Неизмененные финголимод и финголимодфосфат не выводятся почками, но являются основными соединениями в кале (количество каждого <2,5% от дозы). В течение 1 месяца выводится около 89% дозы препарата. <i>Линейность</i> Концентрации финголимода и финголимодфосфата увеличиваются пропорционально дозе после многократного применения 0,5 мг или 1,25 мг 1 раз в сутки. У пациентов детского возраста концентрации финголимодфосфата увеличивается пропорционально дозе после многократного применения 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки. <i>Фармакокинетика в отдельных случаях</i> <i>Нарушение функции почек</i> Нарушение функции почек (от легкой до тяжелой степени) не оказывают влияния на фармакокинетику финголимода и финголимод-фосфата. <i>Нарушение функции печени</i> Однократное применение финголимода в дозе 1 мг или 5 мг у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней (класс А, В и С по классификации Чайлд-Пью) приводит	терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному периоду полувыведения. После приема внутрь около 81% дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов. Неизмененные финголимод и финголимодфосфат не выводятся почками, но являются основными соединениями в кале (количество каждого <2,5% от дозы). В течение 1 месяца выводится около 89% дозы препарата. <i>Линейность</i> Концентрации финголимода и финголимодфосфата увеличиваются пропорционально дозе после многократного применения 0,5 мг или 1,25 мг 1 раз в сутки. У пациентов детского возраста концентрация финголимодфосфата увеличивается пропорционально дозе после многократного применения 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки. <i>Фармакокинетика в отдельных случаях</i> <i>Нарушение функции почек</i> Нарушение функции почек (от легкой до тяжелой степени) не оказывает влияния на фармакокинетику финголимода и финголимодфосфата. <i>Нарушение функции печени</i> Однократное применение финголимода в дозе 1 мг или 5 мг у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней (класс А, В и С по классификации Чайлд-Пью) приводит

Старая редакция	Новая редакция
к повышению AUC финголимода на 12%, 44% и 103% соответственно, при этом влияния на $C_{\max}$ не отмечено. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) $C_{\max}$ финголимодфосфата снижалась на 22%, при этом значение AUC существенно не изменялось. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней фармакокинетика финголимодфосфата не оценивалась. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени период полувыведения остается неизменным, с нарушением средней и тяжелой степени – увеличивается примерно на 50%. Финголимод не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3). У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени финголимод следует начинать применять с осторожностью. <i>Пациенты младше 18 лет</i> Равновесная концентрация финголимодфосфата схожа у взрослых и детей старше 10 лет. Безопасность и эффективность применения финголимода у пациентов младше 10 лет не изучена. <i>Пожилые пациенты</i> Клинический опыт применения финголимода у пациентов в возрасте	к повышению AUC финголимода на 12%, 44% и 103% соответственно, при этом влияния на $C_{\max}$ не отмечено. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) $C_{\max}$ финголимодфосфата снижалась на 22%, при этом значение AUC существенно не изменялось. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней фармакокинетика финголимодфосфата не оценивалась. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени период полувыведения остается неизменным, с нарушением средней и тяжелой степени – увеличивается примерно на 50%. Финголимод не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3). У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени финголимод следует начинать применять с осторожностью. <i>Пациенты младше 18 лет</i> Равновесная концентрация финголимодфосфата схожа у взрослых и детей старше 10 лет. Безопасность и эффективность применения финголимода у пациентов младше 10 лет не изучена. <i>Пожилые пациенты</i> Клинический опыт применения финголимода у пациентов в возрасте

Старая редакция	Новая редакция
старше 65 лет ограничен. У пациентов в возрасте 65 лет и старше финголимод следует применять с осторожностью. <i>Пол и этническая принадлежность</i> Пол и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику финголимодфосфата.	старше 65 лет ограничен. У пациентов в возрасте 65 лет и старше финголимод следует применять с осторожностью. <i>Пол и этническая принадлежность</i> Пол и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику финголимодфосфата.
Противопоказания - Выявленный иммунодефицитный синдром. - Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов (в том числе получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или иммунокомпрометированных за счет предшествующей терапии). - Тяжелая инфекция в активной фазе, активная хроническая инфекция (гепатит, туберкулез). - Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе. - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). - Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), декомпенсированная сердечная недостаточность (требующая госпитализации), сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA	Противопоказания - Выявленный иммунодефицитный синдром. - Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов (в том числе получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или иммунокомпрометированных за счет предшествующей терапии). - Тяжелая инфекция в активной фазе, активная хроническая инфекция (гепатит, туберкулез). - Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе. - Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). - Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), декомпенсированная сердечная недостаточность (требующая госпитализации), сердечная недостаточность III-IV класса по NYHA

Старая редакция	Новая редакция
(New York Heart Association) за последние 6 месяцев. - Тяжелая сердечная аритмия, требующая антиаритмическую терапию препаратами Ia или III класса. - Атриовентрикулярная блокада типа Мобитц II 2 степени, атриовентрикулярная блокада 3 степени, синдром слабости синусового узла, – при отсутствии кардиостимулятора. - Исходный интервал QTc ≥ 500 мс. - Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. - Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения финголимода у детей до 10 лет не установлены.	(New York Heart Association) за последние 6 месяцев. - Тяжелая сердечная аритмия, требующая антиаритмическую терапию препаратами Ia или III класса. - Атриовентрикулярная блокада типа Мобитц II 2 степени, атриовентрикулярная блокада 3 степени, синдром слабости синусового узла – при отсутствии кардиостимулятора. - Исходный интервал QTc ≥ 500 мс. - Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. - Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения финголимода у детей до 10 лет не установлены.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт лечения РС. <i>Дозы</i> Рекомендуемая доза препарата у детей и подростков старше 10 лет с массой тела >40 кг и у взрослых составляет 0,5 мг (1 капсула) внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. Необходимо наблюдать пациента после применения первой дозы препарата одинаково как при начале лечения препаратом Гилениа®, так и после приема первой дозы, в случае прерывания терапии:	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Лечение следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт лечения РС. <i>Дозы</i> Рекомендуемая доза препарата у детей и подростков старше 10 лет с массой тела >40 кг и у взрослых составляет 0,5 мг (1 капсула) внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. Необходимо наблюдать пациента после применения первой дозы препарата одинаково как при начале лечения препаратом Гилениа®, так и после приема первой дозы, в случае прерывания терапии:

Старая редакция	Новая редакция
- 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>Прекращение лечения финголимодом (см. раздел «Меры предосторожности при применении»)</i> После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимод 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 Гилениа®, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. 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 финголимод. Поскольку при применении	- 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>Прекращение лечения финголимодом (см. раздел «Меры предосторожности при применении»)</i> После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимод 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 Гилениа®, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. 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 финголимод. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения

Старая редакция	Новая редакция
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. Осторожность при прекращении терапии финголимодом также следует соблюдать в связи с риском рецидива. Если отмена препарата Гиления® необходима, в период после отмены пациентов следует наблюдать на предмет признаков возможного рецидива заболевания. <i>Пациенты старше 65 лет</i> У пациентов в возрасте 65 лет и старше препарат Гиления® следует применять с осторожностью ввиду недостатка данных по безопасности и эффективности. <i>Нарушение функции почек</i> В ключевых исследованиях при РС применение препарата Гиления® у пациентов с нарушениями функции почек не изучали. На основании данных исследований по клинической фармакологии, корректировать дозу препарата у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. <i>Нарушение функции печени</i> Применение препарата Гиления® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью)	приема препарата Гиления® возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом. Осторожность при прекращении терапии финголимодом также следует соблюдать в связи с риском рецидива. Если отмена препарата Гиления® необходима, в период после отмены пациентов следует наблюдать на предмет признаков возможного рецидива заболевания. <i>Пациенты старше 65 лет</i> У пациентов в возрасте 65 лет и старше препарат Гиления® следует применять с осторожностью ввиду недостатка данных по безопасности и эффективности. <i>Нарушение функции почек</i> В ключевых исследованиях при РС применение препарата Гиления® у пациентов с нарушениями функции почек не изучали. На основании данных исследований по клинической фармакологии корректировать дозу препарата у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. <i>Нарушение функции печени</i> Применение препарата Гиления® у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано. Коррекции дозы препарата у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
противопоказано. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется, однако следует соблюдать осторожность в начале применения препарата у пациентов данной группы. <i>Сахарный диабет</i> Исследований по применению препарата Гиления® у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории из-за риска развития макулярного отека. У таких пациентов следует регулярно проводить офтальмологические обследования на предмет выявления макулярного отека. <i>Пациенты младше 18 лет</i> Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей в возрасте до 10 лет не установлены.	нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется, однако следует соблюдать осторожность в начале применения препарата у пациентов данной группы. <i>Сахарный диабет</i> Исследований по применению препарата Гиления® у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории из-за риска развития макулярного отека. У таких пациентов следует регулярно проводить офтальмологические обследования на предмет выявления макулярного отека. <i>Пациенты младше 18 лет</i> Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей в возрасте до 10 лет не установлены.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммунодепрессанты</i> Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, не следует применять финголимод вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами или иммуномодуляторами. Следует соблюдать осторожность при	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммунодепрессанты</i> Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, не следует применять финголимод вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами или иммуномодуляторами. Следует соблюдать осторожность при

Старая редакция	Новая редакция
переводе на финголимод пациентов, которые ранее получали препараты длительного действия, оказывающие эффекты на иммунную систему, такие как натализумаб, терифлуномид или митоксантрон. В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов, не отмечалось повышения частоты инфекций. <i>Вакцинация</i> Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может повышать риск развития инфекций, при применении препарата, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимодом не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами. <i>Вещества, вызывающие брадикардию</i> Применение финголимода в комбинации с атенололом и дилтиаземом изучено. В исследовании взаимодействий у здоровых добровольцев при применении финголимода с атенололом отмечалось дополнительное снижение ЧСС на 15% в начале применения финголимода. У пациентов, получавших финголимод вместе с дилтиаземом, такого эффекта не наблюдалось. Терапию финголимодом не	переводе на финголимод пациентов, которые ранее получали препараты длительного действия, оказывающие эффекты на иммунную систему, такие как натализумаб, терифлуномид или митоксантрон. В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов, не отмечалось повышения частоты инфекций. <i>Вакцинация</i> Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может повышать риск развития инфекций, при применении препарата, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимодом не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами. <i>Вещества, вызывающие брадикардию</i> Применение финголимода в комбинации с атенололом и дилтиаземом изучено. В исследовании взаимодействий у здоровых добровольцев при применении финголимода с атенололом отмечалось дополнительное снижение ЧСС на 15% в начале применения финголимода. У пациентов, получавших финголимод вместе с дилтиаземом, такого эффекта не наблюдалось. Терапию финголимодом не

Старая редакция	Новая редакция
следует начинать у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы или другие препараты, которые могут снижать ЧСС, такие как антиаритмические средства класса Ia или III, антагонисты кальциевых каналов (таких как верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин, в связи с риском дополнительного угнетающего действия на ЧСС. Если у таких пациентов предполагается лечение препаратом Гиления®, необходима консультация кардиолога относительно возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или проведение соответствующего наблюдения (продленное наблюдение в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня). <i>Фармакокинетические эффекты других препаратов на финголимо</i> Финголимо Финголимод метаболизируется в основном с участием изофермента CYP4F2. В его метаболизме могут принимать участие и другие изоферменты цитохрома, например CYP3A4, в особенности если имеет место его выраженная индукция. Не ожидается влияния мощных ингибиторов белков-переносчиков на фармакокинетику финголимода. Одновременное применение финголимода с кетоконазолом приводило к увеличению в 1,7 раза экспозиции (AUC) финголимода	следует начинать у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы или другие препараты, которые могут снижать ЧСС, такие как антиаритмические средства класса Ia или III, антагонисты кальциевых каналов (такие как верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин, в связи с риском дополнительного угнетающего действия на ЧСС. Если у таких пациентов предполагается лечение препаратом Гиления®, необходима консультация кардиолога относительно возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или проведение соответствующего наблюдения (продленное наблюдение в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня). <i>Фармакокинетические эффекты других препаратов на финголимо</i> Финголимо Финголимод метаболизируется в основном с участием изофермента CYP4F2. В его метаболизме могут принимать участие и другие изоферменты цитохрома, например CYP3A4, в особенности если имеет место его выраженная индукция. Не ожидается влияния мощных ингибиторов белков-переносчиков на фармакокинетику финголимода. Одновременное применение финголимода с кетоконазолом приводило к увеличению в 1,7 раза экспозиции (AUC) финголимода

Старая редакция	Новая редакция
и финголимод-фосфата за счет ингибирования изофермента CYP4F2. Следует соблюдать осторожность при применении финголимода одновременно с препаратами, способными ингибировать CYP3A4 (ингибиторы протеаз, противогрибковые средства группы азолов, некоторые макролиды, такие как кларитромицин или телитромицин). Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии и 2 мг финголимода однократно оказывало слабое влияние на AUC финголимода и финголимодфосфата, с уменьшением данного показателя приблизительно на 40%. Примерно в той же степени AUC финголимода и его метаболита могут снижать и другие индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, эфавиренц и зверобой. Поскольку при этом может снижаться эффективность финголимода, одновременно применять эти препараты следует с осторожностью. Одновременно применять зверобой, однако, не рекомендуется. <i>Фармакокинетические эффекты финголимода на другие препараты</i> Взаимодействие финголимода с веществами, клиренс которых обусловлен главным образом изоферментами цитохрома P450, или с субстратами	и финголимод-фосфата за счет ингибирования изофермента CYP4F2. Следует соблюдать осторожность при применении финголимода одновременно с препаратами, способными ингибировать CYP3A4 (ингибиторы протеаз, противогрибковые средства группы азолов, некоторые макролиды, такие как кларитромицин или телитромицин). Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии и 2 мг финголимода однократно оказывало слабое влияние на AUC финголимода и финголимодфосфата, с уменьшением данного показателя приблизительно на 40%. Примерно в той же степени AUC финголимода и его метаболита могут снижать и другие индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, эфавиренц и зверобой. Поскольку при этом может снижаться эффективность финголимода, одновременно применять эти препараты следует с осторожностью. Одновременно применять зверобой, однако, не рекомендуется. <i>Фармакокинетические эффекты финголимода на другие препараты</i> Взаимодействие финголимода с веществами, клиренс которых обусловлен главным образом изоферментами цитохрома P450, или с субстратами

Старая редакция				Новая редакция			
основных транспортных белков представляется маловероятным. Фармакокинетика финголимода и циклоспорина в случае одновременного применения не менялась. Таким образом, не ожидается изменения фармакокинетики препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, под влиянием финголимода. Одновременное применение финголимода и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) не приводит к изменению экспозиции пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований взаимодействия с пероральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния финголимода на их экспозицию.				основных транспортных белков представляется маловероятным. Фармакокинетика финголимода и циклоспорина в случае одновременного применения не менялась. Таким образом, не ожидается изменения фармакокинетики препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, под влиянием финголимода. Одновременное применение финголимода и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) не приводит к изменению экспозиции пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований взаимодействия с пероральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния финголимода на их экспозицию.			
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии производства) Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.				ПРОИЗВОДИТЕЛЬ (все стадии производства) Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland. ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг», Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения / Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia			

Стародубова М. В.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новartis Фарма»

19/1

Менеджер по регуляторным проектам
"Новartis Фарма" ООО «Новartis Фарма»
19/1

ООО «Новartis Фарма»