

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАЙЕНДРА

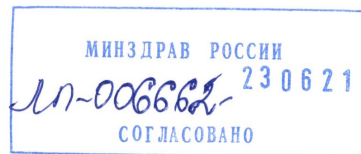
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,25 мг, 2 мг

Новартис Фармасьютика С.А., Испания

ООО «Новартис Нева», Россия

Изменение № 2

Дата внесения изменения « 23 06 21 » г.



Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Сипонимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P). Он селективно связывается с двумя из пяти типов рецепторов S1P, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), а именно S1P₁ и S1P₅. Выступая как функциональный антагонист рецепторов S1P₁ на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика <i>Механизм действия</i> Сипонимод является модулятором рецептора сфингозин-1-фосфата (S1P). Он селективно связывается с двумя из пяти типов рецепторов S1P, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), а именно S1P₁ и S1P₅. Выступая как функциональный антагонист рецепторов S1P₁ на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению

Старая редакция	Новая редакция
рециркуляции Т-лимфоцитов в центральную нервную систему (ЦНС) и, таким образом, ограничивает развитие центрального воспаления. Сипонимод не оказывает влияния на эффекторные Т-клетки памяти в периферических тканях и крови и не нарушает активацию лимфоцитов. Сипонимод легко проникает через гематоэнцефалический барьер. В исследованиях у животных показано прямое действие сипонимода на нервные клетки путем воздействия на $S1P_1$ на астроцитах и $S1P_5$ на олигодендроцитах. На мышинной модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита показан прямой нейропротекторный эффект сипонимода при его центральном введении (путем инфузий в желудочковую систему головного мозга), не зависящий от его влияния на лимфоциты. <i>Клиническая эффективность</i> Эффективность сипонимода была продемонстрирована в исследовании III фазы при его применении в дозе 2 мг в сутки у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС).	рециркуляции Т-лимфоцитов в центральную нервную систему (ЦНС) и, таким образом, ограничивает развитие центрального воспаления. Сипонимод не оказывает влияния на эффекторные Т-клетки памяти в периферических тканях и крови и не нарушает активацию лимфоцитов. Сипонимод легко проникает через гематоэнцефалический барьер. В исследованиях у животных показано прямое действие сипонимода на нервные клетки путем воздействия на $S1P_1$ на астроцитах и $S1P_5$ на олигодендроцитах. На мышинной модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита показан прямой нейропротекторный эффект сипонимода при его центральном введении (путем инфузий в желудочковую систему головного мозга), не зависящий от его влияния на лимфоциты. <i>Клиническая эффективность</i> Эффективность сипонимода была продемонстрирована в исследовании III фазы при его применении в дозе 2 мг в сутки у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВПРС).

Старая редакция	Новая редакция
Исследование A2304 EXPAND представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы продолжительностью, зависящей от количества исходов и длительности последующего наблюдения у пациентов с ВПРС с документальными признаками прогрессии заболевания за последние 2 года при отсутствии рецидивов или вне зависимости от таковых, без признаков рецидива на протяжении 3 месяцев перед включением в исследование, и средней оценкой от 3,0 до 6,5 баллов по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale - расширенная шкала оценки степени инвалидизации) на момент включения в исследование. Первичной конечной точкой исследования был период времени до наступления 3-месячного подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (ППН), определяемого как увеличение значения EDSS минимум на 1 балл от исходного (увеличение на 0,5 балла для пациентов с исходным EDSS 5,5 или более), сохраняющееся в течение 3 месяцев.	Исследование A2304 EXPAND представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы продолжительностью, зависящей от количества исходов и длительности последующего наблюдения у пациентов с ВПРС с документальными признаками прогрессии заболевания за последние 2 года при отсутствии рецидивов или вне зависимости от таковых, без признаков рецидива на протяжении 3 месяцев перед включением в исследование, и средней оценкой от 3,0 до 6,5 баллов по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale - расширенная шкала оценки степени инвалидизации) на момент включения в исследование. Первичной конечной точкой исследования был период времени до наступления 3-месячного подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (ППН), определяемого как увеличение значения EDSS минимум на 1 балл от исходного (увеличение на 0,5 балла для пациентов с исходным EDSS 5,5 или более), сохраняющееся в течение 3 месяцев. Основными вторичными конечными точками были время до подтвержденного ухудшения оценки в тесте ходьбы на 25

Старая редакция	Новая редакция
Основными вторичными конечными точками были время до подтвержденного ухудшения оценки в тесте ходьбы на 25 футов как минимум на 20 % и изменение объема поражения на T2-взвешенных изображениях. В исследовании 1651 пациент был рандомизирован в группу сипонимода с приемом в дозе 2 мг (N = 1105) или плацебо (N = 546); 82 % пациентов, получавших сипонимод, и 78 % пациентов, получавших плацебо, завершили исследование. Медиана возраста составила 49 лет, медиана продолжительности заболевания — 16 лет, а медиана исходной оценки по EDSS — 6,0. У 64 % пациентов в течение 2 лет до включения в исследование не было рецидивов. У 76 % по данным исходной магниторезонансной томографии (МРТ) не обнаружено очагов с контрастным усилением гадолинием. До включения в исследование 78 % пациентов ранее получали терапию по поводу РС. На фоне приема сипонимода статистически значимо увеличилось время до начала ППН (основная конечная точка), при этом по сравнению с плацебо риск снизился на 21,2 % (отношение рисков (ОР) 0,79, $p < 0,0134$).	футов как минимум на 20 % и изменение объема поражения на T2-взвешенных изображениях. В исследовании 1651 пациент был рандомизирован в группу сипонимода с приемом в дозе 2 мг (N = 1105) или плацебо (N = 546); 82 % пациентов, получавших сипонимод, и 78 % пациентов, получавших плацебо, завершили исследование. Медиана возраста составила 49 лет, медиана продолжительности заболевания — 16 лет, а медиана исходной оценки по EDSS — 6,0. У 64 % пациентов в течение 2 лет до включения в исследование не было рецидивов. У 76 % по данным исходной магниторезонансной томографии (МРТ) не обнаружено очагов с контрастным усилением гадолинием. До включения в исследование 78 % пациентов ранее получали терапию по поводу РС. На фоне приема сипонимода статистически значимо увеличилось время до начала ППН (основная конечная точка), при этом по сравнению с плацебо риск снизился на 21,2 % (отношение рисков (ОР) 0,79, $p < 0,0134$). Результаты исследования указывали на варьирующее, но стойкое снижение риска 3- и 6-месячного ППН при применении сипонимода по сравнению с плацебо в

Старая редакция	Новая редакция
Результаты исследования указывали на варьирующее, но стойкое снижение риска 3- и 6-месячного ППН при применении сипонимода по сравнению с плацебо в подгруппах пациентов, сформированных по полу, возрасту, наличию обострений до начала исследования, активности заболевания по результатам исходной МРТ, длительности заболевания и исходному уровню инвалидизации. Применение сипонимода не привело к статистически значимому увеличению времени до подтвержденного ухудшения на ≥ 20 % в тесте ходьбы на 25 футов по сравнению с плацебо (численное снижение риска составило 6,2 %). Периоды до наступления 3- и 6-месячного ППН были значительно продолжительнее у пациентов с активным заболеванием, получавших сипонимод, соответственно на 31 % (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,53, 0,91) и 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ: 0,47, 0,86). По сравнению с плацебо подтвержденная годовая частота обострений (ARR, annualized relapse rate) снизилась на 46 % (отношение ARR 0,54; 95 % ДИ: 0,39, 0,77). Относительное снижение частоты совокупного количества Т1-взвешенных очагов с	подгруппах пациентов, сформированных по полу, возрасту, наличию обострений до начала исследования, активности заболевания по результатам исходной МРТ, длительности заболевания и исходному уровню инвалидизации. Применение сипонимода не привело к статистически значимому увеличению времени до подтвержденного ухудшения на ≥ 20 % в тесте ходьбы на 25 футов по сравнению с плацебо (численное снижение риска составило 6,2 %). Периоды до наступления 3- и 6-месячного ППН были значительно продолжительнее у пациентов с активным заболеванием, получавших сипонимод, соответственно на 31 % (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,53, 0,91) и 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ: 0,47, 0,86). По сравнению с плацебо подтвержденная годовая частота обострений (ARR, annualized relapse rate) снизилась на 46 % (отношение ARR 0,54; 95 % ДИ: 0,39, 0,77). Относительное снижение частоты совокупного количества Т1-взвешенных очагов с контрастным усилением гадолинием за 24 месяца составило 85 % (соотношение частоты 0,155; 95 % ДИ: 0,104, 0,231) по сравнению с плацебо. Различия в изменении объема

Старая редакция	Новая редакция
контрастным усилением гадолинием за 24 месяца составило 85 % (соотношение частоты 0,155; 95 % ДИ: 0,104, 0,231) по сравнению с плацебо. Различия в изменении объема поражения на T2 и в процентном изменении объема головного мозга (в среднем через 12 и 24 месяца) по сравнению с плацебо составляли -1163 мм³ (95 % ДИ: -1484, -843 мм³) и 0,141 % (95 % ДИ: 0,020, 0,261 %) соответственно. <i>Иммунная система</i> В течение 6 часов после приема первой дозы сипонимод вызывает дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови из-за обратимого перераспределения в лимфоидных тканях. На фоне продолжительного ежедневного приема количество лимфоцитов продолжает снижаться, достигая наименьшего срединного значения (90 % ДИ), приблизительно равного 0,560 (0,271 - 1,08) клеток / нл, что составляет 20 - 30 % от исходного уровня у типичных пациентов с ВПРС не японского происхождения с генотипом изофермента CYP2C9*1*1 или *1*2. Низкое количество лимфоцитов сохраняется при продолжительном ежедневном приеме.	поражения на T2 и в процентном изменении объема головного мозга (в среднем через 12 и 24 месяца) по сравнению с плацебо составляли -1163 мм³ (95 % ДИ: -1484, -843 мм³) и 0,141 % (95 % ДИ: 0,020, 0,261 %) соответственно. <i>Иммунная система</i> В течение 6 часов после приема первой дозы сипонимод вызывает дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови из-за обратимого перераспределения в лимфоидных тканях. На фоне продолжительного ежедневного приема количество лимфоцитов продолжает снижаться, достигая наименьшего срединного значения (90 % ДИ), приблизительно равного 0,560 (0,271 - 1,08) клеток / нл, что составляет 20 - 30 % от исходного уровня у типичных пациентов с ВПРС не японского происхождения с генотипом изофермента CYP2C9*1*1 или *1*2. Низкое количество лимфоцитов сохраняется при продолжительном ежедневном приеме. У подавляющего большинства (90 %) пациентов с ВПРС количество лимфоцитов, как правило, возвращается к норме

Старая редакция	Новая редакция
У подавляющего большинства (90 %) пациентов с ВПРС количество лимфоцитов, как правило, возвращается к норме в течение 10 дней после прекращения приема препарата. Остаточный эффект снижения количества лимфоцитов в периферической крови может сохраняться в течение 3-4 недель после приема последней дозы препарата. <i>Электрофизиология сердца</i> <i>Ритм и частота сердечных сокращений</i> В начале приема сипонимод вызывает временное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел «Побочное действие»). Максимальное снижение ЧСС наблюдается в первые 6 часов после приема препарата. Прием сипонимода не оказывает отрицательного влияния на вегетативные реакции сердца, включая циркадную вариабельность ЧСС и ответ на физическую нагрузку. В группе сипонимода в начальной фазе терапии по сравнению с плацебо чаще наблюдались временное дозозависимое снижение ЧСС, которое достигало плато при применении доз ≥ 5 мг, а также более высокая частота	в течение 10 дней после прекращения приема препарата. Остаточный эффект снижения количества лимфоцитов в периферической крови может сохраняться в течение 3-4 недель после приема последней дозы препарата. <i>Электрофизиология сердца</i> <i>Ритм и частота сердечных сокращений</i> В начале приема сипонимод вызывает временное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел «Побочное действие»). Максимальное снижение ЧСС наблюдается в первые 6 часов после приема препарата. Прием сипонимода не оказывает отрицательного влияния на вегетативные реакции сердца, включая циркадную вариабельность ЧСС и ответ на физическую нагрузку. В группе сипонимода в начальной фазе терапии по сравнению с плацебо чаще наблюдались временное дозозависимое снижение ЧСС, которое достигало плато при применении доз ≥ 5 мг, а также более высокая частота возникновения брадиаритмических нарушений (АВ-блокада и синусовая пауза).

Старая редакция	Новая редакция
возникновения брадиаритмических нарушений (АВ-блокада и синусовая пауза). Не зарегистрировано случаев атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) второй степени типа Мобитц II или более высокой степени. В большинстве случаев АВ-блокада и синусовая пауза возникали при применении дозы, превышающей терапевтическую 2 мг, с заметно более высокой частотой возникновения таких случаев при отсутствии фазы титрации (пошаговое увеличение дозы). Снижение ЧСС, вызванное сипонимодом, может быть скорректировано применением атропина или изопrenalина. <i>Потенциал к удлинению интервала QT</i> Влияние сипонимода на реполяризацию миокарда в терапевтических (2 мг) и супратерапевтических дозах (10 мг) было оценено в специализированном QT-исследовании. Не получено данных о наличии у сипонимода аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Через 3 часа после приема дозы сипонимода увеличивалось среднее плацебо-скорректированное значение QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) с поправкой по исходному значению, более чем на 5 мс, средний максимальный эффект составил 7,8 мс при приеме	Не зарегистрировано случаев атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) второй степени типа Мобитц II или более высокой степени. В большинстве случаев АВ-блокада и синусовая пауза возникали при применении дозы, превышающей терапевтическую 2 мг, с заметно более высокой частотой возникновения таких случаев при отсутствии фазы титрации (пошаговое увеличение дозы). Снижение ЧСС, вызванное сипонимодом, может быть скорректировано применением атропина или изопrenalина. <i>Потенциал к удлинению интервала QT</i> Влияние сипонимода на реполяризацию миокарда в терапевтических (2 мг) и супратерапевтических дозах (10 мг) было оценено в специализированном QT-исследовании. Не получено данных о наличии у сипонимода аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Через 3 часа после приема дозы сипонимода увеличивалось плацебо-скорректированное значение QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) с поправкой по исходному значению, более чем на 5 мс, средний максимальный эффект составил 7,8 мс при приеме дозы 2 мг и 7,2 мс - при дозе 10 мг. Верхняя граница одностороннего 95% ДИ для $\Delta\Delta\text{QTcF}$ во всех временных точках оставалась

Старая редакция	Новая редакция
дозы 2 мг и 7,2 мг - при дозе 10 мг. Верхняя граница одностороннего 95% ДИ для $\Delta\Delta QTcF$ во всех временных точках оставалась ниже величины 10 мс. Категориальный анализ не выявил случаев удлинения интервала $QTc > 480$ мс на фоне лечения, случаев удлинения интервала QTc на > 60 мс от исходного уровня и случаев увеличения скорректированного или не скорректированного значения $QT / QTc > 500$ мс. <i>Функция легких</i> Прием одной или нескольких доз препарата в течение 28 дней не сопровождался клинически значимым увеличением сопротивления дыхательных путей при проведении оценки по величине объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и мгновенной объемной скорости выдоха 25 – 75 % (МОС 25 – 75) от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). При однократном приеме нетерапевтической дозы (> 10 мг) отмечена небольшая тенденция к снижению ОФВ1. Прием нескольких доз приводил к легким или умеренным изменениям ОФВ1 и МОС 25 – 75% вне зависимости от величины дозы и времени суток, которые не сопровождалась клиническими	ниже величины 10 мс. Категориальный анализ не выявил случаев удлинения интервала $QTc > 480$ мс на фоне лечения, случаев удлинения интервала QTc на > 60 мс от исходного уровня и случаев увеличения скорректированного или не скорректированного значения $QT / QTc > 500$ мс. <i>Функция легких</i> Прием одной или нескольких доз препарата в течение 28 дней не сопровождался клинически значимым увеличением сопротивления дыхательных путей при проведении оценки по величине объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и мгновенной объемной скорости выдоха 25 – 75 % (МОС 25 – 75) от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). При однократном приеме нетерапевтической дозы (> 10 мг) отмечена небольшая тенденция к снижению ОФВ1. Прием нескольких доз приводил к легким или умеренным изменениям ОФВ1 и МОС 25 – 75% вне зависимости от величины дозы и времени суток, которые не сопровождалась клиническими проявлениями увеличения сопротивления дыхательных путей.

Старая редакция	Новая редакция
проявлениями увеличения сопротивления дыхательных путей. Одновременный прием сипонимода и пропранолола приводил к минимальному снижению ОФВ1 по сравнению с монотерапией пропранололом. Изменения, отмеченные при применении отдельных препаратов или их комбинаций, оставались в пределах физиологической вариабельности ОФВ1 и не имели клинической значимости.	Одновременный прием сипонимода и пропранолола приводил к минимальному снижению ОФВ1 по сравнению с монотерапией пропранололом. Изменения, отмеченные при применении отдельных препаратов или их комбинаций, оставались в пределах физиологической вариабельности ОФВ1 и не имели клинической значимости.
Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Время (T_{max}) достижения максимальной концентрации сипонимода (C_{max}) в плазме крови после многократного приема внутрь составляло около 4 часов (от 2 до 12 часов). Сипонимод характеризуется значительным всасыванием ($\geq 70\%$, исходя из величины радиоактивности в моче и количества метаболитов в фекалиях с экстраполяцией до бесконечности). Абсолютная биодоступность сипонимода при приеме внутрь составляет около 84 %. При приеме сипонимода в дозе 2 мг один раз в сутки в течение 10 дней среднее значение C_{max} на десятый день составляло 30,4	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> Время (T_{max}) достижения максимальной концентрации сипонимода (C_{max}) в плазме крови после многократного приема внутрь составляло около 4 часов (от 2 до 12 часов). Сипонимод характеризуется значительным всасыванием ($\geq 70\%$, исходя из величины радиоактивности в моче и количества метаболитов в фекалиях с экстраполяцией до бесконечности). Абсолютная биодоступность сипонимода при приеме внутрь составляет около 84 %. При приеме сипонимода в дозе 2 мг один раз в сутки в течение 10 дней среднее значение C_{max} на десятый день составляло 30,4

Старая редакция	Новая редакция
нг / мл, а среднее значение $AUC_{0-\infty}$ - 558 ч*нг / мл. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 6 дней многократного приема один раз в сутки. Прием пищи не влиял на системную экспозицию сипонимода (C_{max} и AUC), несмотря на позднее достижение T_{max}, которое составляло 8 часов после однократного приема препарата. В связи с вышесказанным препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Распределение</i> Сипонимод умеренно распределяется в тканях, средний объем распределения составляет 124 л. Доля сипонимода в плазме крови у человека составляет 68 %. В исследованиях у животных показано, что сипонимод легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Степень связывания сипонимода с белками плазмы крови у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции печени и нарушением функции почек составляет > 99,9 %. <i>Биотрансформация / метаболизм</i>	нг / мл, а среднее значение $AUC_{0-\infty}$ - 558 ч*нг / мл. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 6 дней многократного приема один раз в сутки. Прием пищи не влиял на системную экспозицию сипонимода (C_{max} и AUC), несмотря на позднее достижение T_{max}, которое составляло 8 часов после однократного приема препарата. В связи с вышесказанным препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Распределение</i> Сипонимод умеренно распределяется в тканях, средний объем распределения составляет 124 л. Доля сипонимода в плазме крови у человека составляет 68 %. В исследованиях у животных показано, что сипонимод легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Степень связывания сипонимода с белками плазмы крови у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции печени и нарушением функции почек составляет > 99,9 %. <i>Биотрансформация / метаболизм</i>

Старая редакция	Новая редакция
Сипонимод подвергается активному метаболизму в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – изофермента CYP3A4 (18,5 %). Предполагается, что фармакологическая активность основных метаболитов сипонимода, M3 и M17, не вносит вклада в его клиническую эффективность и безопасность у человека. Согласно результатам <i>in vitro</i> исследований, сипонимод при приеме в терапевтической дозе 2 мг 1 раз в сутки и его основные системные метаболиты M3 и M17 не обладают клинически значимым потенциалом межлекарственного взаимодействия со всеми исследованными изоферментами CYP системы цитохрома и белками-переносчиками, в связи с чем проведение соответствующих клинических исследований не требовалось. Изофермент CYP2C9 является полиморфным, в зависимости от генотипа изменяется доля участия двух путей окислительного метаболизма в выведении препарата. Согласно результатам моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики, в зависимости от CYP2C9-генотипа различается степень ингибирования изофермента	Сипонимод подвергается активному метаболизму в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – изофермента CYP3A4 (18,5 %). Предполагается, что фармакологическая активность основных метаболитов сипонимода, M3 и M17, не вносит вклада в его клиническую эффективность и безопасность у человека. Согласно результатам <i>in vitro</i> исследований, сипонимод при приеме в терапевтической дозе 2 мг 1 раз в сутки и его основные системные метаболиты M3 и M17 не обладают клинически значимым потенциалом межлекарственного взаимодействия со всеми исследованными изоферментами CYP системы цитохрома и белками-переносчиками, в связи с чем проведение соответствующих клинических исследований не требовалось. Изофермент CYP2C9 является полиморфным, в зависимости от генотипа изменяется доля участия двух путей окислительного метаболизма в выведении препарата. Согласно результатам моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики, в зависимости от CYP2C9-генотипа различается степень ингибирования изофермента

Старая редакция	Новая редакция
CYP2C9, и индукции пути, опосредованного изоферментом CYP3A4. Предполагено, что чем меньше метаболическая активность изофермента CYP2C9 при соответствующем генотипе, тем более выражен эффект веществ, влияющих на изофермент CYP3A4, на экспозицию сипонимода.	CYP2C9, и индукции пути, опосредованного изоферментом CYP3A4. Предполагено, что чем меньше метаболическая активность изофермента CYP2C9 при соответствующем генотипе, тем более выражен эффект веществ, влияющих на изофермент CYP3A4, на экспозицию сипонимода.
<i>Выведение</i> У пациентов с РС кажущийся системный клиренс (CL / F) составил 3,11 л / ч. Кажущийся период полувыведения сипонимода из плазмы крови составляет около 30 часов. Выведение из системной циркуляции происходит в основном за счет метаболизма и последующего выведения с желчью / калом. В моче сипонимод в неизмененном виде не обнаруживается.	<i>Выведение</i> У пациентов с РС кажущийся системный клиренс (CL / F) составил 3,11 л / ч. Кажущийся период полувыведения сипонимода из плазмы крови составляет около 30 часов. Выведение из системной циркуляции происходит в основном за счет метаболизма и последующего выведения с желчью / калом. В моче сипонимод в неизмененном виде не обнаруживается.
<i>Линейность</i> Концентрация сипонимода после многократного приема в дозах от 0,3 мг до 20 мг один раз в сутки увеличивается дозопропорционально. Концентрация сипонимода в равновесном состоянии в 2 - 3 раза превышает концентрацию после приема первой дозы и достигается приблизительно через 6 дней при приеме один	<i>Линейность</i> Концентрация сипонимода после многократного приема в дозах от 0,3 мг до 20 мг один раз в сутки увеличивается дозопропорционально. Концентрация сипонимода в равновесном состоянии в 2 - 3 раза превышает концентрацию после приема первой дозы и достигается приблизительно через 6 дней при приеме один раз в сутки. Для достижения клинической терапевтической

Старая редакция	Новая редакция
раз в сутки. Для достижения клинической терапевтической дозы 2 мг необходим шестидневный период фазы титрации, после чего требуется дополнительно 4 дня приема для достижения равновесной концентрации в плазме крови. Фармакокинетика в особых популяциях <i>Генотип изофермента CYP2C9</i> Генотип изофермента CYP2C9 влияет на CL / F сипонимода. В двух анализах популяционной фармакокинетики показано, что участники с генотипами CYP2C9*1*1 и *1*2 являются быстрыми метаболиторами, участники с генотипом *2*2 и *1*3 – промежуточными метаболиторами, а участники с генотипом *2*3 и *3*3 – медленными. У участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 отмечено уменьшение показателя CL / F на 20 %, 35 - 38 %, 45 - 48 % и 74 % соответственно по сравнению с участниками с генотипом CYP2C9*1*1. Таким образом, экспозиция сипонимода у участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 and *3*3 увеличивалась приблизительно на 25 %, 61 %, 91 % и 284 % по сравнению с участниками с генотипом *1*1 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).	дозы 2 мг необходим шестидневный период фазы титрации, после чего требуется дополнительно 4 дня приема для достижения равновесной концентрации в плазме крови. Фармакокинетика в особых популяциях <i>Генотип изофермента CYP2C9</i> Генотип изофермента CYP2C9 влияет на CL / F сипонимода. В двух анализах популяционной фармакокинетики показано, что участники с генотипами CYP2C9*1*1 и *1*2 являются быстрыми метаболиторами, участники с генотипом *2*2 и *1*3 – промежуточными метаболиторами, а участники с генотипом *2*3 и *3*3 – медленными. У участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 отмечено уменьшение показателя CL / F на 20 %, 35 - 38 %, 45 - 48 % и 74 % соответственно по сравнению с участниками с генотипом CYP2C9*1*1. Таким образом, экспозиция сипонимода у участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 увеличивалась приблизительно на 25 %, 61 %, 91 % и 284 % по сравнению с участниками с генотипом *1*1 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)</i> Согласно оценке популяционной фармакокинетики, не требуется коррекция дозы сипонимода у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше). В клинических исследованиях не участвовали пациенты старше 61 года. Сипонимод следует с осторожностью применять у пожилых пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пол Результаты оценки популяционной фармакокинетики свидетельствуют, что коррекция дозы в зависимости от пола не требуется. <i>Раса / этническая принадлежность</i> У здоровых добровольцев европеоидной расы и японского происхождения не отмечено различий фармакокинетических параметров после приема однократной дозы, что говорит об отсутствии этнических различий в фармакокинетике сипонимода. <i>Нарушение функции почек</i> Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек слабой, средней или тяжелой степени не требуется. Средний период полувыведения и $C_{\max}$ сипонимода (общего и несвязанного) были сопоставимы у пациентов с нарушением	<i>Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)</i> Согласно оценке популяционной фармакокинетики, не требуется коррекция дозы сипонимода у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше). В клинических исследованиях не участвовали пациенты старше 61 года. Сипонимод следует с осторожностью применять у пожилых пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пол Результаты оценки популяционной фармакокинетики свидетельствуют, что коррекция дозы в зависимости от пола не требуется. <i>Раса / этническая принадлежность</i> У здоровых добровольцев европеоидной расы и японского происхождения не отмечено различий фармакокинетических параметров после приема однократной дозы, что говорит об отсутствии этнических различий в фармакокинетике сипонимода. <i>Нарушение функции почек</i> Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек слабой, средней или тяжелой степени не требуется. Средний период полувыведения и $C_{\max}$ сипонимода (общего и несвязанного) были сопоставимы у пациентов с нарушением

Старая редакция	Новая редакция
функции почек тяжелой степени и здоровыми добровольцами. Величина AUC общего и несвязанного вещества были незначительно выше (на 23 – 33 %) по сравнению со здоровыми добровольцами. Влияние терминальной стадии почечной недостаточности или гемодиализа на фармакокинетику сипонимода не изучалось. Учитывая высокую степень связывания сипонимода с белками плазмы крови (> 99,9 %), маловероятно, что гемодиализ может оказывать влияние на концентрацию общего и несвязанного сипонимода, в связи с чем коррекция дозы не представляется необходимой. <i>Нарушение функции печени</i> Применение сипонимода у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. После приема однократной дозы 0,25 мг величина AUC несвязанного сипонимода у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени выше соответственно на 15 % и 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний	функции почек тяжелой степени и здоровыми добровольцами. Величина AUC общего и несвязанного вещества были незначительно выше (на 23 – 33 %) по сравнению со здоровыми добровольцами. Влияние терминальной стадии почечной недостаточности или гемодиализа на фармакокинетику сипонимода не изучалось. Учитывая высокую степень связывания сипонимода с белками плазмы крови (> 99,9 %), маловероятно, что гемодиализ может оказывать влияние на концентрацию общего и несвязанного сипонимода, в связи с чем коррекция дозы не представляется необходимой. <i>Нарушение функции печени</i> Применение сипонимода у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. После приема однократной дозы 0,25 мг величина AUC несвязанного сипонимода у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени выше соответственно на 15 % и 50 % по сравнению со здоровыми

Старая редакция	Новая редакция
период полувыведения сипонимода не изменялся при нарушении функции печени.	добровольцами. Средний период полувыведения сипонимода не изменялся при нарушении функции печени.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат принимают внутрь, таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Отбор пациентов Перед началом терапии препаратом необходимо определить генотип экспрессии изофермента CYP2C9 у пациента. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов с CYP2C9*3*3-генотипом (см. раздел «Особые указания», а также «Противопоказания»). Рекомендации для пациентов при переходе с других препаратов, модифицирующих течение РС, на лечение препаратом Кайендра приведены в подразделе «Предшествующая иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия» раздела «Особые указания». Фаза титрации Лечение начинают со стартовой упаковки препарата Кайендра, рассчитанной на 5 дней.	СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Отбор пациентов Перед началом терапии препаратом необходимо определить генотип экспрессии изофермента CYP2C9 у пациента. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов с CYP2C9*3*3-генотипом (см. раздел «Особые указания», а также «Противопоказания»). Рекомендации для пациентов при переходе с других препаратов, модифицирующих течение РС, на лечение препаратом Кайендра приведены в подразделе «Предшествующая иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия» раздела «Особые указания». Фаза титрации Лечение начинают со стартовой упаковки препарата Кайендра, рассчитанной на 5 дней.

Старая редакция				Новая редакция			
Терапию начинают с дозы 0,25 мг в первый и второй дни терапии с последующим приемом дозы 0,5 мг однократно в третий день (2 таблетки по 0,25 мг), затем - 0,75 мг однократно в четвертый день (3 таблетки по 0,25 мг), и 1,25 мг однократно в пятый день (5 таблеток по 0,25 мг) до достижения поддерживающей дозы 2 мг, начиная с шестого дня терапии.				Терапию начинают с дозы 0,25 мг в первый и второй дни терапии с последующим приемом дозы 0,5 мг однократно в третий день (2 таблетки по 0,25 мг), затем - 0,75 мг однократно в четвертый день (3 таблетки по 0,25 мг), и 1,25 мг однократно в пятый день (5 таблеток по 0,25 мг) до достижения поддерживающей дозы 2 мг, начиная с шестого дня терапии.			
Таблица 1: Режим увеличения дозы в фазе титрации				Таблица 1: Режим увеличения дозы в фазе титрации			
День терапии	Титрационная доза, мг	Режим титрации	Упаковка	День терапии	Титрационная доза, мг	Режим титрации	Упаковка
День 1	0,25	1×0,25 мг	Стартовая упаковка	День 1	0,25	1×0,25 мг	Стартовая упаковка
День 2	0,25	1×0,25 мг		День 2	0,25	1×0,25 мг	
День 3	0,50	2×0,25 мг		День 3	0,50	2×0,25 мг	
День 4	0,75	3×0,25 мг		День 4	0,75	3×0,25 мг	
День 5	1,25	5×0,25 мг		День 5	1,25	5×0,25 мг	
День 6	2	1 × 2 мг	Упаковка для поддерживающей терапии	День 6	2	1 × 2 мг	Упаковка для поддерживающей терапии
В течение первых шести дней стартовой терапии препарат следует принимать внутрь ежедневно 1 раз в сутки утром, независимо от приема пищи.				В течение первых шести дней стартовой терапии препарат следует принимать ежедневно 1 раз в сутки утром .			

Старая редакция	Новая редакция
При пропуске приема очередной дозы в один из шести дней фазы титрации лечение следует начать с новой стартовой упаковки. Основная целевая популяция Рекомендованная поддерживающая доза препарата Кайендра составляет 2 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9*1*3- и CYP2C9*2*3-генотипом указана ниже (см. «Особые группы пациентов», фармакогенетика). <i>Повторное начало терапии при пропуске поддерживающей дозы</i> В случае пропуска приема поддерживающей дозы препарата в течение 4 последовательных дней лечение следует начать повторно с новой стартовой упаковки. Приостановление терапии длительностью до трех дней включительно не требует повторного начала терапии с фазы титрации, лечение в таком случае продолжают в поддерживающей дозе. Особые группы пациентов	При пропуске приема очередной дозы в один из шести дней фазы титрации лечение следует начать с новой стартовой упаковки. Основная целевая популяция Рекомендованная поддерживающая доза препарата Кайендра составляет 2 мг 1 раз в сутки. Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9*1*3- или CYP2C9*2*3-генотипом составляет 1 мг 1 раз в сутки (см. «Особые группы пациентов», «Фармакогенетика»). У пациентов данной группы терапию начинают с той же стартовой упаковки (см. Таблицу 1). <i>Повторное начало терапии при пропуске поддерживающей дозы</i> В случае пропуска приема поддерживающей дозы препарата в течение 4 последовательных дней лечение следует начать повторно с новой стартовой упаковки. Приостановление терапии длительностью до трех дней включительно не требует повторного начала терапии с фазы титрации, лечение в таком случае продолжают в поддерживающей дозе. Особые группы пациентов

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пожилые пациенты</i> Применение препарата у пациентов 65 лет и старше не изучено. В клинических исследованиях участвовали пациенты в возрасте до 61 года. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности следует с осторожностью применять препарат у пожилых пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»). <i>Фармакогенетика</i> Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9*1*3- и CYP2C9*2*3-генотипами составляет 1 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). У пациентов данной группы лечение начинают с той же стартовой упаковки. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов данной группы (см. подраздел «Особые группы пациентов» раздела «Фармакологические свойства»). <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Препарат противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации	<i>Пожилые пациенты</i> Применение препарата у пациентов 65 лет и старше не изучено. В клинических исследованиях участвовали пациенты в возрасте до 61 года. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности следует с осторожностью применять препарат у пожилых пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»). <i>Фармакогенетика</i> Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9*1*3- и CYP2C9*2*3-генотипами составляет 1 мг 1 раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов данной группы (см. подраздел «Особые группы пациентов» раздела «Фармакологические свойства»). <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Препарат противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации

Старая редакция	Новая редакция
Чайлд-Пью, см. раздел «Противопоказания»). Несмотря на то, что не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, следует соблюдать осторожность при начале терапии препаратом у пациентов данной группы (см. подраздел «<i>Особые группы пациентов</i>» раздела «<i>Фармакологические свойства</i>»). <i>Пациенты младше 18 лет</i> Препарат противопоказан к применению у пациентов младше 18 лет. Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.	Чайлд-Пью, см. раздел «Противопоказания»). Несмотря на то, что не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, следует соблюдать осторожность при начале терапии препаратом у пациентов данной группы (см. подраздел «<i>Особые группы пациентов</i>» раздела «<i>Фармакологические свойства</i>»). <i>Пациенты младше 18 лет</i> Препарат противопоказан к применению у пациентов младше 18 лет. Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> В целом, терапию сипонимодом в суточной дозе минимум 2 мг получили 1737 пациентов с РС. Эти пациенты были включены в два исследования: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с вторично-	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <i>Резюме профиля безопасности</i> В целом, терапию сипонимодом в суточной дозе минимум 2 мг получили 1737 пациентов с РС. Эти пациенты были включены в два исследования: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы у пациентов с вторично-

Старая редакция	Новая редакция
прогрессирующим РС и многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы с адаптивным режимом дозирования у пациентов с ремиттирующим РС. В исследовании III фазы 1651 пациент был рандомизирован 2 : 1 в группу терапии препаратом в дозе 2 мг 1 раз в сутки или группу плацебо. Медиана продолжительности терапии составила 18 месяцев (от 0 до 37 месяцев). В исследовании II фазы 297 пациентов были рандомизированы в группу терапии исследуемым препаратом в дозах от 0,25 мг до 10 мг или группу плацебо с продолжительностью приема до 6 месяцев. В исследовании III фазы больший процент пациентов завершили двойную слепую часть исследования с применением исследуемого препарата по сравнению с плацебо (66,7 и 59 % пациентов соответственно). Наиболее частыми причинами прекращения терапии в группе сипонимода и плацебо были решение пациента или опекуна (10,3 % в группе сипонимода и 13 % в группе плацебо), прогрессирование заболевания (9,1 % в группе сипонимода и 14,8 % в группе плацебо) и нежелательные явления (НЯ, 8,5 % в группе сипонимода и 5,1 % в группе плацебо).	прогрессирующим РС и многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы с адаптивным режимом дозирования у пациентов с ремиттирующим РС. В исследовании III фазы 1651 пациент был рандомизирован 2 : 1 в группу терапии препаратом в дозе 2 мг 1 раз в сутки или группу плацебо. Медиана продолжительности терапии составила 18 месяцев (от 0 до 37 месяцев). В исследовании II фазы 297 пациентов были рандомизированы в группу терапии исследуемым препаратом в дозах от 0,25 мг до 10 мг или группу плацебо с продолжительностью приема до 6 месяцев. В исследовании III фазы больший процент пациентов завершили двойную слепую часть исследования с применением исследуемого препарата по сравнению с плацебо (66,7 и 59 % пациентов соответственно). Наиболее частыми причинами прекращения терапии в группе сипонимода и плацебо были решение пациента или опекуна (10,3 % в группе сипонимода и 13 % в группе плацебо), прогрессирование заболевания (9,1 % в группе сипонимода и 14,8 % в группе плацебо) и нежелательные явления (НЯ, 8,5 % в группе сипонимода и 5,1 % в группе

Старая редакция				Новая редакция			
Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в исследовании III фазы были головная боль и артериальная гипертензия. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные в клинических исследованиях, определены, прежде всего, на основании исследования III фазы. НЛР перечислены ниже в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НЛР распределены по убыванию частоты возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$), редко (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$), очень редко ($< 1 / 10000$). <i>Таблица 2: процент пациентов с НЛР по данным основной части клинического исследования III фазы (контролируемый пул)</i>				плацебо). Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в исследовании III фазы были головная боль и артериальная гипертензия. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные в клинических исследованиях, определены, прежде всего, на основании исследования III фазы. НЛР перечислены ниже в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НЛР распределены по убыванию частоты возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$), редко (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$), очень редко ($< 1 / 10000$). <i>Таблица 2: процент пациентов с НЛР по данным основной части клинического исследования III фазы (контролируемый пул)</i>			
Нежелательные реакции	Сипонимод 2 мг N = 1099, %	Плацебо N = 546, %	Категория частоты	Нежелательные реакции	Сипонимод 2 мг N = 1099, %	Плацебо N = 546, %	Категория частоты

Старая редакция				Новая редакция			
Инфекционные и паразитарные заболевания				Инфекционные и паразитарные заболевания			
<i>Herpes zoster*</i>	2,5	0,7	Часто	<i>Herpes zoster*</i>	2,5	0,7	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы)				Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы)			
Меланоцитарный невус*	4,9	2,9	Часто	Меланоцитарный невус*	4,9	2,9	Часто
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы				Базальноклеточная карцинома**			
Лимфопения*	1,3	0,0	Часто	Лимфопения*	1,3	0,0	Часто
Нарушения со стороны нервной системы				Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы			
Головная боль*	15,2	13,9	Очень часто	Лимфопения*	1,3	0,0	Часто
Головокружение	6,8	4,8	Часто	Нарушения со стороны нервной системы			
Судороги*	1,7	0,4	Часто	Головная боль*	15,2	13,9	Очень часто
Тремор*	1,6	0,5	Часто	Головокружение	6,8	4,8	Часто
Нарушения со стороны органа зрения				Судороги*	1,7	0,4	Часто
Макулярный отек*	1,8	0,2	Часто	Тремор*	1,6	0,5	Часто
Нарушения со стороны сердца				Нарушения со стороны органа зрения			
Брадикардия*	6,2	3,1	Часто	Макулярный отек*	1,8	0,2	Часто
АВ-блокада (I и II степени)	1,6	0,7	Часто	Нарушения со стороны сердца			
Нарушения со стороны сосудов				Брадикардия*	6,2	3,1	Часто
Артериальная гипертензия*	12,6	9,1	Очень часто	АВ-блокада (I и II степени)	1,6	0,7	Часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				Нарушения со стороны сосудов			
Тошнота	6,7	3,5	Часто	Артериальная гипертензия*	12,6	9,1	Очень часто
Диарея	6,4	4,2	Часто	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				Тошнота	6,7	3,5	Часто
Боль в конечностях*	6,3	4,0	Часто	Диарея	6,4	4,2	Часто
				Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			

Старая редакция				Новая редакция			
Общие расстройства и реакции в месте введения				Общие расстройства и реакции в месте введения			
Периферический отек*	8,1	4,4	Часто	Периферический отек*	8,1	4,4	Часто
Астения	2,5	1,3	Часто	Астения	2,5	1,3	Часто
Лабораторные и инструментальные данные				Лабораторные и инструментальные данные			
Увеличение показателей функции печени*	11,3	3,1	Очень часто	Увеличение показателей функции печени*	11,3	3,1	Очень часто
Снижение показателей функции легких*	1,5	0,5	Часто	Снижение показателей функции легких*	1,5	0,5	Часто
* - для определения частоты развития были сгруппированы предпочтительные термины				* - для определения частоты развития были сгруппированы предпочтительные термины			
Описание отдельных нежелательных реакций				Описание отдельных нежелательных реакций			
Инфекционные заболевания				Инфекционные заболевания			
В клиническом исследовании III фазы у пациентов с вторично-прогрессирующим РС общая частота развития инфекций была сравнима в группе сипонимода и группе плацебо (49,0 % и 49,1 % соответственно). Однако, на фоне терапии сипонимодом было отмечено увеличение частоты развития инфекций, вызванных VZV вирусом (2,5 %) по сравнению с плацебо (0,7 %) (см. раздел «Особые указания»).				В клиническом исследовании A2304 у пациентов с вторично-прогрессирующим РС общая частота развития инфекций была сравнима в группе сипонимода и группе плацебо (49,0 % и 49,1 % соответственно). Однако, на фоне терапии сипонимодом было отмечено увеличение частоты развития			
				** - НЛР по данным открытого расширенного исследования 3 фазы A2304			

Старая редакция	Новая редакция
В продленной части исследования III фазы в группе сипонимода отмечен один случай развития криптококкового менингита. <i>Макулярный отек</i> У пациентов, получавших сипонимод, макулярный отек развивался чаще (1,8 %), чем в группе плацебо (0,2 %). И хотя большинство случаев возникло в пределах 3 - 4 месяцев после начала приема препарата, часть случаев была зарегистрирована у пациентов, получавших препарат более 6 - 12 месяцев (см. раздел «Особые указания»). У некоторых пациентов отмечалась нечеткость зрения или снижение остроты зрения, однако у других не было отмечено клинических проявлений, нарушение было диагностировано при плановом офтальмологическом обследовании. В целом, после прекращения приема препарата отмечалось улучшение или спонтанное разрешение состояния. Оценку риска развития рецидива после возобновления приема препарата не проводили. <i>Брадикардия</i>	инфекций, вызванных <i>VZV</i> вирусом (2,5 %) по сравнению с плацебо (0,7 %) (см. раздел «Особые указания»). В продленной части исследования A2304 в группе сипонимода отмечен один случай развития криптококкового менингита. <i>Макулярный отек</i> У пациентов, получавших сипонимод, макулярный отек развивался чаще (1,8 %), чем в группе плацебо (0,2 %). И хотя большинство случаев возникло в пределах 3 - 4 месяцев после начала приема препарата, часть случаев была зарегистрирована у пациентов, получавших препарат более 6 - 12 месяцев (см. раздел «Особые указания»). У некоторых пациентов отмечалась нечеткость зрения или снижение остроты зрения, однако у других не было отмечено клинических проявлений, нарушение было диагностировано при плановом офтальмологическом обследовании. В целом, после прекращения приема препарата отмечалось улучшение или спонтанное разрешение состояния. Оценку риска развития рецидива после возобновления приема препарата не проводили. <i>Брадикардия</i>

Старая редакция	Новая редакция
В начале терапии сипонимодом может отмечаться кратковременное снижение ЧСС, а также замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел «<i>Особые указания</i>»). У 6,2 % пациентов, получавших сипонимод, отмечено развитие брадикардии по сравнению с 3,1 % пациентов, получавших плацебо; развитие АВ-блокады зарегистрировано у 1,7 % пациентов, получавших лечение препаратом по сравнению с 0,7 % пациентов, получавших плацебо. Максимальное снижение ЧСС отмечено в течение первых 6 часов после приема. В начале терапии препаратом отмечается транзиторное дозозависимое снижение ЧСС с последующей стабилизацией на фоне приема препарата в дозе >5 мг. По сравнению с плацебо частота случаев брадиаритмии (АВ-блокада и синусовая пауза) при применении сипонимода была выше. Большинство случаев АВ-блокады и синусовой паузы отмечены при применении препарата в дозе свыше 2 мг, при этом частота таких явлений была заметно выше при отсутствии фазы титрации. Снижение ЧСС, вызванное	В начале терапии сипонимодом может отмечаться кратковременное снижение ЧСС, а также замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел «<i>Особые указания</i>»). У 6,2 % пациентов, получавших сипонимод, отмечено развитие брадикардии по сравнению с 3,1 % пациентов, получавших плацебо; развитие АВ-блокады зарегистрировано у 1,7 % пациентов, получавших лечение препаратом по сравнению с 0,7 % пациентов, получавших плацебо. Максимальное снижение ЧСС отмечено в течение первых 6 часов после приема. В начале терапии препаратом отмечается транзиторное дозозависимое снижение ЧСС с последующей стабилизацией на фоне приема препарата в дозе >5 мг. По сравнению с плацебо частота случаев брадиаритмии (АВ-блокада и синусовая пауза) при применении сипонимода была выше. Большинство случаев АВ-блокады и синусовой паузы отмечены при применении препарата в дозе свыше 2 мг, при этом частота таких явлений была заметно выше при отсутствии фазы титрации. Снижение ЧСС, вызванное

Старая редакция	Новая редакция
сипонимодом, может быть скорректировано применением атропина или изопреналина. <i>Показатели функции печени</i> У пациентов с РС на фоне терапии сипонимодом описаны случаи повышения активности печеночных ферментов (в основном повышение активности АЛТ). В исследовании III фазы у пациентов с ВПРС повышение активности печеночных ферментов в группе сипонимода (11,3 %) наблюдалось чаще, чем у пациентов в группе плацебо (3,1 %), в основном за счет увеличения активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)). Большая часть случаев повышения активности печеночных ферментов зарегистрирована в течение 6 месяцев после начала терапии. Возвращение показателей активности АЛТ к норме отмечалось примерно в течение 1 месяца после прекращения приема сипонимода (см. раздел «Особые указания»). <i>Артериальное давление</i> В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ВПРС чаще отмечалась артериальная гипертензия в группе	сипонимодом, может быть скорректировано применением атропина или изопреналина. <i>Показатели функции печени</i> У пациентов с РС на фоне терапии сипонимодом описаны случаи повышения активности печеночных ферментов (в основном повышение активности АЛТ). В исследовании A2304 у пациентов с ВПРС повышение активности печеночных ферментов в группе сипонимода (11,3 %) наблюдалось чаще, чем у пациентов в группе плацебо (3,1 %), в основном за счет увеличения активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)). Большая часть случаев повышения активности печеночных ферментов зарегистрирована в течение 6 месяцев после начала терапии. Возвращение показателей активности АЛТ к норме отмечалось примерно в течение 1 месяца после прекращения приема сипонимода (см. раздел «Особые указания»). <i>Артериальное давление</i> В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ВПРС чаще отмечалась артериальная гипертензия в группе

Старая редакция	Новая редакция
сипонимода (12,6 %), чем в группе плацебо (9,0 %). Увеличение систолического и диастолического артериального давления отмечалось на ранней стадии терапии препаратом и достигало максимума приблизительно через 6 месяцев терапии (систолическое - 3 мм рт. ст., диастолическое - 1,2 мм рт. ст.), после чего оставалось стабильным. Указанный эффект сохранялся на фоне продолжающегося лечения. <i>Судороги</i> Случаи развития судорог в исследовании III фазы у пациентов с ВПРС отмечались у 1,7 % пациентов, получавших сипонимод, и у 0,4 % пациентов в группе плацебо. Неизвестно, связаны ли эти явления исключительно с течением РС, с терапией сипонимодом или с сочетанием этих двух факторов. <i>Влияние на дыхательную систему</i> На фоне терапии сипонимодом отмечалось незначительное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода. В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ВПРС на 3 и 6 месяце среднее изменение от исходного	сипонимода (12,6 %), чем в группе плацебо (9,0 %). Увеличение систолического и диастолического артериального давления отмечалось на ранней стадии терапии препаратом и достигало максимума приблизительно через 6 месяцев терапии (систолическое - 3 мм рт. ст., диастолическое - 1,2 мм рт. ст.), после чего оставалось стабильным. Указанный эффект сохранялся на фоне продолжающегося лечения. <i>Судороги</i> Случаи развития судорог в исследовании A2304 у пациентов с ВПРС отмечались у 1,7 % пациентов, получавших сипонимод, и у 0,4 % пациентов в группе плацебо. Неизвестно, связаны ли эти явления исключительно с течением РС, с терапией сипонимодом или с сочетанием этих двух факторов. <i>Влияние на дыхательную систему</i> На фоне терапии сипонимодом отмечалось незначительное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода. В клиническом исследовании A2304 у пациентов с ВПРС на 3 и 6 месяце среднее изменение от исходного

Старая редакция	Новая редакция
значения в группе сипонимода составляло -0,1 л в обеих временных точках, в группе плацебо при этом изменений не было. На фоне хронической терапии данное снижение не приводило к клинически значимым НЯ и не сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии кашля или одышки. <i>Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>	значения в группе сипонимода составляло -0,1 л в обеих временных точках, в группе плацебо при этом изменений не было. На фоне хронической терапии данное снижение не приводило к клинически значимым НЯ и не сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии кашля или одышки. <i>Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.</i>
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Фармакодинамические взаимодействия</i> <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> Применение препарата Кайендра в комбинации с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или иммуносупрессивными препаратами не изучалось. Следует	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Фармакодинамические взаимодействия</i> <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> Применение препарата Кайендра в комбинации с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или иммуносупрессивными препаратами не изучалось. Следует

Старая редакция	Новая редакция
соблюдать осторожность при одновременном применении указанных препаратов с сипонимодом в связи с риском развития кумулятивного влияния на иммунную систему во время терапии, а также в течение нескольких недель после прекращения применения любого из указанных препаратов (см. раздел «<i>Особые указания</i>»). Замену другой терапии, модифицирующей течение заболевания, на терапию препаратом Кайендра проводят с учетом механизма действия ранее применяемого препарата и периода его полувыведения во избежание развития аддитивного угнетающего эффекта на иммунную систему, вместе с тем стараясь снизить риск реактивации заболевания. Принимая во внимание механизм действия алемтузумаба, а также описанный в инструкции по его применению иммуносупрессивный эффект, применение препарата Кайендра после курса терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза отчетливо превышает возможный риск у конкретного пациента. У пациентов, получавших ранее терапию интерфероном-бета или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Кайендра	соблюдать осторожность при одновременном применении указанных препаратов с сипонимодом в связи с риском развития кумулятивного влияния на иммунную систему во время терапии, а также в течение нескольких недель после прекращения применения любого из указанных препаратов (см. раздел «<i>Особые указания</i>»). Замену другой терапии, модифицирующей течение заболевания, на терапию препаратом Кайендра проводят с учетом механизма действия ранее применяемого препарата и периода его полувыведения во избежание развития аддитивного угнетающего эффекта на иммунную систему, вместе с тем стараясь снизить риск реактивации заболевания. Принимая во внимание механизм действия алемтузумаба, а также описанный в инструкции по его применению иммуносупрессивный эффект, применение препарата Кайендра после курса терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза отчетливо превышает возможный риск у конкретного пациента. У пациентов, получавших ранее терапию интерфероном-бета или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Кайендра

Старая редакция	Новая редакция
может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. <i>Антиаритмические средства, препараты, удлиняющие интервал QT, а также препараты, которые могут снижать ЧСС</i> В связи с риском кумулятивного влияния на ЧСС не следует начинать терапию препаратом у пациентов, получающих антиаритмические средства IA класса (например, хинидин, прокаинамид) и III класса (например, амиодарон, соталол), препараты, удлиняющие интервал QT, с известными проаритмогенными свойствами, блокаторы кальциевых каналов, снижающие ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другие препараты, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). При рассмотрении вопроса о возможности терапии синусовым ритмом у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога (см. подраздел «Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе» раздела «Особые указания»). <i>Бета-адреноблокаторы</i>	может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов. <i>Антиаритмические средства, препараты, удлиняющие интервал QT, а также препараты, которые могут снижать ЧСС</i> В связи с риском кумулятивного влияния на ЧСС не следует начинать терапию препаратом у пациентов, получающих антиаритмические средства IA класса (например, хинидин, прокаинамид) и III класса (например, амиодарон, соталол), препараты, удлиняющие интервал QT, с известными проаритмогенными свойствами, блокаторы кальциевых каналов, снижающие ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другие препараты, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). При рассмотрении вопроса о возможности терапии синусовым ритмом у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога (см. подраздел «Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе» раздела «Особые указания»). <i>Бета-адреноблокаторы</i>

Старая редакция	Новая редакция
Следует соблюдать осторожность, начиная применение препарата у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, в связи с возможным развитием аддитивного эффекта снижения ЧСС (см. подраздел «Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе» раздела «Особые указания»). Начало терапии препаратом Кайендра возможно у пациентов, получающих стабильные дозы бета-адреноблокатора. Отрицательное хронотропное действие при одновременном применении сипонимода и пропранолола оценено в ходе специализированного исследования фармакодинамики и безопасности. Добавление пропранолола к терапии сипонимодом на фоне равновесного фармакодинамического / фармакокинетического состояния сопровождалось менее выраженным отрицательным хронотропным действием (чем в случае кумулятивного влияния) по сравнению с добавлением сипонимода к терапии пропранололом в равновесном фармакодинамическом / фармакокинетическом состоянии (кумулятивное влияние на ЧСС). <i>Вакцинация</i>	Следует соблюдать осторожность, начиная применение препарата у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, в связи с возможным развитием аддитивного эффекта снижения ЧСС (см. подраздел «Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе» раздела «Особые указания»). Начало терапии препаратом Кайендра возможно у пациентов, получающих стабильные дозы бета-адреноблокатора. Отрицательное хронотропное действие при одновременном применении сипонимода и пропранолола оценено в ходе специализированного исследования фармакодинамики и безопасности. Добавление пропранолола к терапии сипонимодом на фоне равновесного фармакокинетического состояния сопровождалось менее выраженным отрицательным хронотропным действием (чем в случае кумулятивного влияния) по сравнению с добавлением сипонимода к терапии пропранололом в равновесном фармакокинетическом состоянии (кумулятивное влияние на ЧСС). <i>Вакцинация</i>

Старая редакция	Новая редакция
Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может увеличивать риск развития инфекций, следует избегать иммунизации живыми аттенуированными вакцинами на фоне терапии препаратом и в течение 4 недель после ее завершения (см. подраздел «Вакцинация» раздела «Особые указания»). Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения сипонимодом вакцинация может быть менее эффективной. Считается, что эффективность вакцинации не снижается при прекращении терапии сипонимодом за 1 неделю до планируемой вакцинации и возобновлении приема препарата не ранее 4 недель после ее проведения (см. подраздел «Вакцинация» раздела «Особые указания»). Фармакокинетические взаимодействия <i>Вероятность влияния других препаратов на фармакокинетику сипонимода (сипонимод в качестве субстрата)</i> Метаболизм сипонимода осуществляется в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени - за счет	Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может увеличивать риск развития инфекций, следует избегать иммунизации живыми аттенуированными вакцинами на фоне терапии препаратом и в течение 4 недель после ее завершения (см. подраздел «Вакцинация» раздела «Особые указания»). Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения сипонимодом вакцинация может быть менее эффективной. Считается, что эффективность вакцинации не снижается при прекращении терапии сипонимодом за 1 неделю до вакцинации и возобновлении приема препарата не ранее 4 недель после ее проведения (см. подраздел «Вакцинация» раздела «Особые указания»). Фармакокинетические взаимодействия <i>Вероятность влияния других препаратов на фармакокинетику сипонимода (сипонимод в качестве субстрата)</i> Метаболизм сипонимода осуществляется в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени - за счет изофермента CYP3A4 (18,5 %) системы цитохрома P450.

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP3A4 (18,5 %) системы цитохрома P450. Изофермент CYP2C9 является полиморфным ферментом, и в зависимости от CYP2C9-генотипа можно спрогнозировать результат лекарственного взаимодействия в присутствии веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A или CYP2C9. <i>Ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Не рекомендовано одновременное применение сипонимода с препаратами, вызывающими умеренное ингибирование изофермента CYP2C9, и умеренное или мощное двойное ингибирование изоферментов CYP2C9 / CYP3A4 в связи со значительным увеличением экспозиции сипонимода. В состав такой одновременной терапии могут входить умеренный двойной ингибитор изофермента CYP2C9 / CYP3A4 (например, флуконазол) или умеренный ингибитор изофермента CYP2C9 с одновременным применением умеренного или мощного ингибитора изофермента CYP3A4. Применение флуконазола (умеренного ингибитора изоферментов CYP2C9 / CYP3A4) в дозе 200 мг в сутки в	Изофермент CYP2C9 является полиморфным ферментом, и в зависимости от CYP2C9-генотипа можно спрогнозировать результат лекарственного взаимодействия в присутствии веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A или CYP2C9. <i>Ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Не рекомендовано одновременное применение сипонимода с препаратами, вызывающими умеренное ингибирование изофермента CYP2C9 и умеренное или мощное ингибирование изофермента CYP3A4 в связи со значительным увеличением экспозиции сипонимода. В состав такой одновременной терапии могут входить умеренный двойной ингибитор изофермента CYP2C9 / CYP3A4 (например, флуконазол) или умеренный ингибитор изофермента CYP2C9 в комбинации с отдельным умеренным или мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Согласно клиническим исследованиям лекарственного взаимодействия и оценки потенциала взаимодействия in

Старая редакция	Новая редакция
равновесном состоянии с сипонимодом однократно в дозе 4 мг у здоровых добровольцев с CYP2C9*1*1-генотипом приводило к двукратному увеличению AUC последнего препарата. Согласно результатам оценки потенциала лекарственного взаимодействия с использованием моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики, при одновременном применении сипонимода с любым типом ингибитора изофермента CYP3A4 или CYP2C9 у пациентов всех генотипов ожидается максимально двукратное увеличение AUC сипонимода, за исключением генотипа CYP2C9*2*2. В присутствии умеренного ингибитора изофермента CYP2C9 / CYP3A4 у пациентов с генотипом CYP2C9*2*2 ожидается увеличение AUC сипонимода в 2,7 раз. <i>Индукторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Возможно одновременное применение препарата Кайендра с большинством индукторов изоферментов CYP3A4 и CYP2C9.	silico (фармакокинетическая модель, основанная на физиологии) умеренные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 / CYP3A4 (например, флуконазол) увеличивают экспозицию сипонимода в 1,78 – 2,73 раза. <i>Индукторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Учитывая ожидаемое снижение экспозиции сипонимода, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Кайендра с мощными

Старая редакция	Новая редакция
Тем не менее, учитывая ожидаемое снижение экспозиции сипонимода, следует соблюдать осторожность при одновременном применении: • с мощными индукторами изофермента CYP3A4 / умеренными индукторами изофермента CYP2C9 (например, карбамазепином) у всех пациентов вне зависимости от генотипа; • с умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (например, модафинилом) у пациентов с CYP2C9*1*3- или -*2*3-генотипами (см. раздел «<i>Фармакологические свойства</i>»). Согласно результатам оценки потенциала лекарственного взаимодействия с использованием моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики ожидается значительное уменьшение экспозиции сипонимода (на 76 % и 51 % соответственно). Одновременное применение сипонимода в суточной дозе 2 мг на фоне ежедневного приема рифампицина в дозе 600 мг (мощный индуктор изофермента CYP3A4 и умеренный индуктор изофермента CYP2C9) у участников исследования с генотипом	индукторами изофермента CYP3A4/ умеренными индукторами изофермента CYP2C9. В состав такой одновременной терапии может входить двойной умеренный индуктор изофермента CYP2C9/ мощный индуктор изофермента CYP3A4 (например, рифампицин или карбамазепин) или умеренный индуктор изофермента CYP2C9 в комбинации с отдельным мощным индуктором CYP3A4; Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении с умеренными (например, модафинилом) или мощными индукторами изофермента CYP3A4 у пациентов с CYP2C9*1*3- или -*2*3-генотипами (см. раздел «<i>Фармакологические свойства</i>»). Согласно результатам клинических исследований лекарственного взаимодействия и оценке потенциала лекарственного взаимодействия с использованием моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики ожидается, что мощные индукторы изофермента CYP3A4/умеренные индукторы изофермента CYP2C9 (например, карбамазепин) и

Старая редакция	Новая редакция
CY2C9*1*1 отмечалось уменьшение $AUC_{tau,ss}$ и C_{max} сипонимода соответственно на 57 % и 45 %. <i>Вероятность влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику других препаратов</i> <i>Оральные контрацептивы</i> При одновременном применении не выявлено клинически значимого влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел. Таким образом, на фоне терапии сипонимодом эффективность исследуемого орального контрацептива сохранялась. Несмотря на отсутствие исследований лекарственного взаимодействия с иными оральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния сипонимода на их экспозицию. <i>Лабораторные исследования</i>	умеренные индукторы изофермента CYP3A4 снижают экспозицию сипонимода до 76 % и 51 % соответственно. <i>Вероятность влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику других препаратов</i> <i>Оральные контрацептивы</i> При одновременном применении не выявлено клинически значимого влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел. Таким образом, на фоне терапии сипонимодом эффективность исследуемого орального контрацептива сохранялась. Несмотря на отсутствие исследований лекарственного взаимодействия с иными оральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния сипонимода на их экспозицию. <i>Лабораторные исследования</i>

Старая редакция	Новая редакция
Поскольку сипонимод уменьшает количество лимфоцитов в крови за счет их перераспределения в периферические лимфоидные органы, для оценки различных популяций лимфоцитов у пациентов, получающих лечение препаратом Кайендра, не может использоваться подсчет количества лимфоцитов в периферической крови. При проведении тестов с циркулирующими моноклеарами у пациентов, получающих сипонимод, требуется получение большего объема крови вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов.	Поскольку сипонимод уменьшает количество лимфоцитов в крови за счет их перераспределения в периферические лимфоидные органы, для оценки различных популяций лимфоцитов у пациентов, получающих лечение препаратом Кайендра, не может использоваться подсчет количества лимфоцитов в периферической крови. При проведении тестов с циркулирующими моноклеарами у пациентов, получающих сипонимод, требуется получение большего объема крови вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Инфекционные заболевания</i> Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови до 20 – 30 % от исходного количества, обусловленное их обратимым перераспределением в лимфоидных тканях (см. раздел «Фармакологические свойства»).	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Инфекционные заболевания</i> Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови до 20 – 30 % от исходного количества, обусловленное их обратимым перераспределением в лимфоидных тканях (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Старая редакция	Новая редакция
В связи с влиянием препарата на иммунную систему возможно увеличение риска развития инфекций (см. раздел «Фармакологические свойства»). Перед началом терапии препаратом следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного в течение 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Периодически во время терапии рекомендовано выполнять развернутый анализ крови. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$ дозу препарата следует уменьшить, поскольку в клинических исследованиях дозу препарата снижали у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов до $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$ у пациента, получающего препарат в дозе 1 мг, терапию препаратом следует временно прервать. При восстановлении абсолютного количества лимфоцитов $\geq 0,6 \cdot 10^9 / \text{л}$ возможно рассмотреть возобновление лечения препаратом. У пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием в	В связи с влиянием препарата на иммунную систему возможно увеличение риска развития инфекций (см. раздел «Фармакологические свойства»). Перед началом терапии препаратом следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного в течение 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Периодически во время терапии рекомендовано выполнять развернутый анализ крови. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$ дозу препарата следует уменьшить, поскольку в клинических исследованиях дозу препарата снижали у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов до $< 0,2 \cdot 10^9 / \text{л}$ у пациента, получающего препарат в дозе 1 мг, терапию препаратом следует временно прервать. При восстановлении абсолютного количества лимфоцитов $\geq 0,6 \cdot 10^9 / \text{л}$ возможно рассмотреть возобновление лечения препаратом. У пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием в

Старая редакция	Новая редакция
активной фазе необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. Поскольку такой остаточный фармакодинамический эффект, как уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови, может сохраняться в течение 3 - 4 недель после прекращения терапии, в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций (см. подраздел «Прекращение терапии препаратом»). Пациентов, получающих терапию препаратом, следует проинформировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о симптомах инфекции. При развитии симптомов инфекционного процесса на фоне терапии препаратом необходимо провести эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. При развитии серьезной инфекции у пациента, получающего препарат Кайендра, следует рассмотреть возможность отмены терапии. В продленной фазе клинического исследования препарата зарегистрирован случай развития криптококкового менингита. Случаи развития криптококкового менингита зарегистрированы при применении другого модулятора S1P-	активной фазе необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. Поскольку такой остаточный фармакодинамический эффект, как уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови, может сохраняться в течение 3 - 4 недель после прекращения терапии, в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций (см. подраздел «Прекращение терапии препаратом»). Пациентов, получающих терапию препаратом, следует проинформировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о симптомах инфекции. При развитии симптомов инфекционного процесса на фоне терапии препаратом необходимо провести эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. При развитии серьезной инфекции у пациента, получающего препарат Кайендра, следует рассмотреть возможность отмены терапии. В продленной фазе клинического исследования препарата A2304 зарегистрирован случай развития криптококкового менингита. Случаи развития криптококкового менингита зарегистрированы при применении другого модулятора S1P-

Старая редакция	Новая редакция
рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных симптомов криптококкового менингита. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. Применение препарата Кайендра следует временно приостановить до исключения криптококкового менингита, при подтверждении диагноза следует начать соответствующее лечение. В программе разработки препарата не отмечено случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), однако такие случаи зарегистрированы при применении другого модулятора S1P-рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных клинических симптомов или данных МРТ, позволяющих заподозрить ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует приостановить лечение препаратом Кайендра до исключения данного диагноза. В программе разработки препарата зарегистрированы случаи герпес-вирусной инфекции, (включая один случай реактивации вируса <i>Varicella zoster (VZV)</i> с развитием	рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных симптомов криптококкового менингита. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. Применение препарата Кайендра следует временно приостановить до исключения криптококкового менингита, при подтверждении диагноза следует начать соответствующее лечение. В программе разработки препарата не отмечено случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), однако такие случаи зарегистрированы при применении другого модулятора S1P-рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных клинических симптомов или данных МРТ, позволяющих заподозрить ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует приостановить лечение препаратом Кайендра до исключения данного диагноза. В программе разработки препарата зарегистрированы случаи герпес-вирусной инфекции (включая один случай реактивации вируса <i>Varicella zoster (VZV)</i> с развитием

Старая редакция	Новая редакция
менингита, вызванного <i>VZV</i>). Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против <i>VZV</i>, следует обследовать для выявления антител к <i>VZV</i> перед началом терапии. Вакцинация При отсутствии антител к вирусу <i>VZV</i> пациенту следует провести полный курс вакцинации до начала терапии препаратом, которое следует отложить на 1 месяц до развития полного иммунного ответа на вакцинацию. Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин во время терапии препаратом, а также в течение 4 недель после ее прекращения. Во время терапии препаратом вакцинация может быть менее эффективной. Рекомендовано прервать терапию сипонимодом за 1 неделю до планируемой вакцинации, возобновлять применение препарата следует не ранее, чем через 4 недели после нее. <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i>	менингита, вызванного <i>VZV</i>). Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против <i>VZV</i>, следует обследовать для выявления антител к <i>VZV</i> перед началом терапии. Вакцинация При отсутствии антител к вирусу <i>VZV</i> пациенту следует провести полный курс вакцинации до начала терапии препаратом, которое следует отложить на 1 месяц до развития полного иммунного ответа на вакцинацию. Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин во время терапии препаратом, а также в течение 4 недель после ее прекращения. Во время терапии препаратом вакцинация может быть менее эффективной. Рекомендовано прервать терапию сипонимодом за 1 неделю до вакцинации, возобновлять применение препарата следует не ранее, чем через 4 недели после нее. <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i>

Старая редакция	Новая редакция
Учитывая риск аддитивного влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с противоопухолевыми средствами, иммуномодуляторами или иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) (см. раздел «<i>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</i>»). <i>Макулярный отек</i> В клиническом исследовании III фазы случаи развития макулярного отека отмечались чаще при применении сипонимода (1,8 %) по сравнению с плацебо (0,2 %). Большинство этих случаев зарегистрированы в первые 3 - 4 месяца после начала терапии. Поскольку такие случаи отмечались и при более длительном применении препарата, пациента следует проинформировать о необходимости сообщать лечащему врачу о нарушениях со стороны зрения в течение всего времени приема препарата. В этих случаях рекомендовано провести осмотр глазного дна, включая макулярную область. Терапию препаратом не следует начинать у пациентов с макулярным отеком до разрешения данного состояния. У пациентов с сахарным диабетом, увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующими	Учитывая риск аддитивного влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с противоопухолевыми средствами, иммуномодуляторами или иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) (см. раздел «<i>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</i>»). <i>Макулярный отек</i> В клиническом исследовании III фазы (A2304) случаи развития макулярного отека отмечались чаще при применении сипонимода (1,8 %) по сравнению с плацебо (0,2 %). Большинство этих случаев зарегистрированы в первые 3 - 4 месяца после начала терапии. Поскольку такие случаи отмечались и при более длительном применении препарата, пациента следует проинформировать о необходимости сообщать лечащему врачу о нарушениях со стороны зрения в течение всего времени приема препарата. В этих случаях рекомендовано провести осмотр глазного дна, включая макулярную область. Терапию препаратом не следует начинать у пациентов с макулярным отеком до разрешения данного состояния. У пациентов с сахарным диабетом, увеитом в анамнезе или у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
поражениями сетчатки отмечается повышенный риск развития макулярного отека. У пациентов данных категорий рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Кайендра. Оценку возможности продления терапии препаратом у пациентов с макулярным отеком не проводили. Вопрос о возможности прекращения терапии препаратом следует рассматривать в индивидуальном порядке на основании отношения польза-риск. <i>Брадиаритмия</i> <i>ЧСС</i> В связи с развитием транзиторного снижения ЧСС на фоне начала терапии сипонимодом, лечение препаратом начинают по схеме поэтапного повышения дозы до достижения поддерживающей дозы к шестому дню терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Снижение ЧСС начинается в титрационной фазе в течение часа после приема первой дозы и достигает максимума в первый день в течение приблизительно 3 - 4 часов. В последующие дни титрационной фазы на фоне продолжающегося повышения дозы отмечается дальнейшее	сопутствующими поражениями сетчатки отмечается повышенный риск развития макулярного отека. У пациентов данных категорий рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Кайендра. Оценку возможности продления терапии препаратом у пациентов с макулярным отеком не проводили. Вопрос о возможности прекращения терапии препаратом следует рассматривать в индивидуальном порядке на основании отношения польза-риск. <i>Брадиаритмия</i> <i>ЧСС</i> В связи с развитием транзиторного снижения ЧСС на фоне начала терапии сипонимодом, лечение препаратом начинают по схеме поэтапного повышения дозы до достижения поддерживающей дозы к шестому дню терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Снижение ЧСС начинается в титрационной фазе в течение часа после приема первой дозы и достигает максимума в первый день в течение приблизительно 3 - 4 часов. В последующие дни титрационной фазы на фоне

Старая редакция	Новая редакция
уменьшение ЧСС с максимальным снижением к пятому-шестому дню от исходного уровня, наблюдавшегося в первый день. Максимальное суточное снижение ЧСС в абсолютном среднечасовом значении наблюдается в первый день, при этом частота пульса снижается в среднем на 5 – 6 ударов в минуту (уд / мин). В последующие дни терапии пост-дозовые снижения менее выражены. На фоне последующего приема ЧСС начинает увеличиваться после шестого дня и достигает уровня плацебо в течение десяти дней от начала терапии. Случаи снижения ЧСС менее 40 уд / мин отмечались редко. В целом, пациенты с брадикардией не испытывали симптомов, небольшое количество пациентов отмечали слабо или умеренно выраженные симптомы, включая головокружение или слабость, которые разрешались самостоятельно без вмешательства в течение 24 часов. При необходимости для устранения снижения ЧСС, индуцированного сипонимодом, возможно парентеральное введение атропина или изопrenalина. <i>Атриовентрикулярная проводимость</i>	продолжающегося повышения дозы отмечается дальнейшее уменьшение ЧСС с максимальным снижением к пятому-шестому дню от исходного уровня, наблюдавшегося в первый день. Максимальное суточное снижение ЧСС в абсолютном среднечасовом значении наблюдается в первый день, при этом частота пульса снижается в среднем на 5 – 6 ударов в минуту (уд / мин). В последующие дни терапии пост-дозовые снижения менее выражены. На фоне последующего приема ЧСС начинает увеличиваться после шестого дня и достигает уровня плацебо в течение десяти дней от начала терапии. Случаи снижения ЧСС менее 40 уд / мин отмечались редко. В целом, пациенты с брадикардией не испытывали симптомов, небольшое количество пациентов отмечали слабо или умеренно выраженные симптомы, включая головокружение или слабость, которые разрешались самостоятельно без вмешательства в течение 24 часов. При необходимости для устранения снижения ЧСС, индуцированного сипонимодом, возможно парентеральное введение атропина или изопrenalина. <i>Атриовентрикулярная проводимость</i>

Старая редакция	Новая редакция
Начало терапии препаратом сопровождалось транзиторным замедлением атриовентрикулярной проводимости, временные рамки были аналогичны снижению ЧСС в фазе титрации. В большинстве случаев отмечены явления АВ-блокады I степени (удлинение интервала PR на электрокардиограмме, ЭКГ). В клинических исследованиях у 1,7 % пациентов в начале терапии отмечено развитие АВ-блокады II степени, как правило, по типу Мобитц I. Явления нарушения проводимости, как правило, были транзиторными, асимптомными, разрешались в течение 24 часов и не требовали отмены препарата. <i>Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе</i> В качестве меры предосторожности у пациентов с синусовой брадикардией (ЧСС < 55 уд / мин), АВ-блокадой первой или второй степени (Мобитц I), или инфарктом миокарда в анамнезе, или сердечной недостаточностью (пациенты с сердечной недостаточностью I или II степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) в анамнезе следует проводить наблюдение в течение 6 часов после приема первой дозы препарата с целью	Начало терапии препаратом сопровождалось транзиторным замедлением атриовентрикулярной проводимости, временные рамки были аналогичны снижению ЧСС в фазе титрации. В большинстве случаев отмечены явления АВ-блокады I степени (удлинение интервала PR на электрокардиограмме, ЭКГ). В клинических исследованиях у 1,7 % пациентов в начале терапии отмечено развитие АВ-блокады II степени, как правило, по типу Мобитц I. Явления нарушения проводимости, как правило, были транзиторными, асимптомными, разрешались в течение 24 часов и не требовали отмены препарата. <i>Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе</i> В качестве меры предосторожности у пациентов с синусовой брадикардией (ЧСС < 55 уд / мин), АВ-блокадой первой или второй степени (Мобитц I), или инфарктом миокарда в анамнезе, или сердечной недостаточностью (пациенты с сердечной недостаточностью I или II степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) в анамнезе (если терапия не противопоказана) следует проводить наблюдение в течение 6 часов после

Старая редакция	Новая редакция
выявления признаков и симптомов брадикардии. Рекомендовано проведение ЭКГ исследования перед началом терапии и по окончании периода наблюдения. При развитии постдозовой брадиаритмии или симптомов, связанных с нарушением проводимости, или при выявлении на ЭКГ, снятой через 6 часов после приема первой дозы, новых признаков АВ-блокады второй степени или выше, или увеличения интервала QTc ≥ 500 мс, следует начать соответствующее лечение и продлить наблюдение вплоть до разрешения состояния / восстановления показателей. При необходимости лекарственной терапии необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня и повторить 6-часовое наблюдение после приема второй дозы. В связи с риском развития серьезных нарушений сердечного ритма или значимой брадикардии препарат не следует применять у пациентов с симптоматической брадикардией или эпизодами синкопе в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ сна. У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные	приема первой дозы препарата с целью выявления признаков и симптомов брадикардии. Рекомендовано проведение ЭКГ исследования перед началом терапии и по окончании периода наблюдения таких пациентов. При развитии постдозовой брадиаритмии или симптомов, связанных с нарушением проводимости, или при выявлении на ЭКГ, снятой через 6 часов после приема первой дозы, новых признаков АВ-блокады второй степени или выше, или увеличения интервала QTc ≥ 500 мс, следует начать соответствующее лечение и продлить наблюдение вплоть до разрешения состояния / восстановления показателей. При необходимости лекарственной терапии необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня и повторить 6-часовое наблюдение после приема второй дозы. В связи с риском развития серьезных нарушений сердечного ритма или значимой брадикардии препарат не следует применять у пациентов с симптоматической брадикардией или эпизодами синкопе в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ сна. У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в

Старая редакция	Новая редакция
риски. Перед началом терапии у таких пациентов следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности. В специализированном QT-исследовании не выявлено значимого прямого влияния препарата Кайендра на удлинение интервала QT, а также аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Начало терапии препаратом может приводить к уменьшению ЧСС и косвенно - к удлинению интервала QT в фазе титрации. Применение препарата не изучалось у пациентов со значимым удлинением интервала QT (> 500 мс), а также у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT. При рассмотрении вопроса о терапии препаратом у пациентов с сопутствующим значимым удлинением интервала QT или у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT, с общеизвестным аритмогенным потенциалом, перед началом терапии следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности при старте терапии.	случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. Перед началом терапии у таких пациентов следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности. В специализированном QT-исследовании не выявлено значимого прямого влияния препарата Кайендра на удлинение интервала QT, а также аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Начало терапии препаратом может приводить к уменьшению ЧСС и косвенно - к удлинению интервала QT в фазе титрации. Применение препарата не изучалось у пациентов со значимым удлинением интервала QT (> 500 мс), а также у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT. При рассмотрении вопроса о терапии препаратом у пациентов с сопутствующим значимым удлинением интервала QT или у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT, с общеизвестным аритмогенным потенциалом, перед началом терапии следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора

Старая редакция	Новая редакция
Применение препарата у пациентов с аритмией, требующей медикаментозной коррекции антиаритмическими препаратами класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол) не изучалось. Применение антиаритмических препаратов класса IA и класса III у пациентов с брадиаритмией ассоциировано со случаями развития нарушений сердечного ритма типа <i>torsades de pointes</i>. Поскольку начало терапии препаратом Кайендра приводит к снижению ЧСС, не рекомендовано одновременное применение вышеуказанных препаратов в стартовой фазе терапии. Опыт применения препарата ограничен у пациентов, получающих одновременную терапию препаратами блокаторами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другими средствами, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). Одновременное применение данных препаратов во время терапии препаратом Кайендра может привести к развитию тяжелой брадикардии и блокады сердца. В связи с возможным аддитивным эффектом на ЧСС применение препарата у пациентов, получающих данные	наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности при старте терапии. Применение препарата у пациентов с аритмией, требующей медикаментозной коррекции антиаритмическими препаратами класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол) не изучалось. Применение антиаритмических препаратов класса IA и класса III у пациентов с брадиаритмией ассоциировано со случаями развития нарушений сердечного ритма типа <i>torsades de pointes</i>. Поскольку начало терапии препаратом Кайендра приводит к снижению ЧСС, не рекомендовано одновременное применение вышеуказанных препаратов в стартовой фазе терапии. Опыт применения препарата ограничен у пациентов, получающих одновременную терапию препаратами блокаторами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другими средствами, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). Одновременное применение данных препаратов во время терапии препаратом Кайендра может привести к развитию тяжелой брадикардии и блокады

Старая редакция	Новая редакция
средства, в целом не рекомендовано. У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. При рассмотрении вопроса о возможности одновременного применения указанных препаратов на фоне стартовой терапии препаратом Кайендра следует проконсультироваться с кардиологом с целью определения возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности в стартовой фазе терапии. Брадиаритмический эффект более выражен при применении препарата одновременно с бета-адреноблокаторами. У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы в стабильных дозах, следует предварительно оценить ЧСС в состоянии покоя. Применение препарата Кайендра на фоне хронического приема бета-адреноблокаторов возможно, если ЧСС в покое > 50 уд / мин. В случае, если ЧСС в покое ≤ 50 уд / мин, следует прервать прием бета-адреноблокатора до восстановления ЧСС > 50 уд / мин, после чего следует начать применение препарата Кайендра. Возобновление терапии	сердца. В связи с возможным аддитивным эффектом на ЧСС применение препарата у пациентов, получающих данные средства, в целом не рекомендовано. У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. При рассмотрении вопроса о возможности одновременного применения указанных препаратов на фоне стартовой терапии препаратом Кайендра следует проконсультироваться с кардиологом с целью определения возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности в стартовой фазе терапии. Брадиаритмический эффект более выражен при применении препарата одновременно с бета-адреноблокаторами. У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы в стабильных дозах, следует предварительно оценить ЧСС в состоянии покоя. Применение препарата Кайендра на фоне хронического приема бета-адреноблокаторов возможно, если ЧСС в покое > 50 уд / мин. В случае, если ЧСС в покое ≤ 50 уд / мин, следует прервать прием бета-адреноблокатора до

Старая редакция	Новая редакция
бета-адреноблокатором в таком случае возможно после окончания фазы титрации и достижения поддерживающей дозы препарата Кайендра. <i>Пропуск приема и возобновление терапии после перерыва</i> В случае пропуска приема одной дозы препарата на протяжении первых шести дней титрационной фазы или при пропуске четырех и более последовательных суточных доз препарата в поддерживающей фазе, лечение препаратом следует начать по схеме фазы титрации. В этом случае следует придерживаться тех же рекомендаций и схем мониторинга состояния пациента (см. выше подраздел «Рекомендации по началу терапии»). <i>Функция печени</i> Перед началом терапии препаратом следует получить результаты лабораторного определения показателей активности трансаминаз и концентрации билирубина (т.е. выполненных в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии). В клиническом исследовании III фазы у 5,6 % пациентов, получавших сипонимод в дозе 2 мг, и 1,5 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или	восстановления ЧСС > 50 уд / мин, после чего следует начать применение препарата Кайендра. Возобновление терапии бета-адреноблокатором в таком случае возможно после окончания фазы титрации и достижения поддерживающей дозы препарата Кайендра. <i>Пропуск приема и возобновление терапии после перерыва</i> В случае пропуска приема одной дозы препарата на протяжении первых шести дней титрационной фазы или при пропуске четырех и более последовательных суточных доз препарата в поддерживающей фазе, лечение препаратом следует начать по схеме фазы титрации. В этом случае следует придерживаться тех же рекомендаций и схем мониторинга состояния пациента (см. выше подраздел «Рекомендации по началу терапии»). <i>Функция печени</i> Перед началом терапии препаратом следует получить результаты лабораторного определения показателей активности трансаминаз и концентрации билирубина (т.е. выполненных в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии). В клиническом исследовании A2304 у 5,6 % пациентов, получавших сипонимод в дозе 2 мг, и 1,5 %

Старая редакция	Новая редакция
аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН). В клинических исследованиях применение препарата прекращали при увеличении показателей > 3 ВГН и наличии симптомов, связанных с функцией печени. При появлении во время применения препарата симптомов, позволяющих заподозрить нарушение функции печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, сыпь с эозинофилией или желтуха и / или темное окрашивание мочи, следует определить активность ферментов печени и, при выявлении серьезного повреждения печени, препарат следует отменить. Несмотря на отсутствие данных о повышенном риске увеличения активности печеночных ферментов у пациентов с существующими заболеваниями печени на фоне терапии препаратом Кайендра, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со значимыми заболеваниями печени в анамнезе.	пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН). В клинических исследованиях применение препарата прекращали при увеличении показателей > 3 ВГН и наличии симптомов, связанных с функцией печени. При появлении во время применения препарата симптомов, позволяющих заподозрить нарушение функции печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, сыпь с эозинофилией или желтуха и / или темное окрашивание мочи, следует определить активность ферментов печени и, при выявлении серьезного повреждения печени, препарат следует отменить. Несмотря на отсутствие данных о повышенном риске увеличения активности печеночных ферментов у пациентов с существующими заболеваниями печени на фоне терапии препаратом Кайендра, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со значимыми заболеваниями печени в анамнезе.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Новообразования кожи</i> В клиническом исследовании наиболее частым кожным новообразованием являлась базальноклеточная карцинома кожи, которая была с одинаковой частотой зарегистрирована как в группе пациентов, получавших терапию препаратом (1,01 %, 12 пациентов), так и получавших плацебо (1,23 %, 7 пациентов). Однако у пациентов, получавших лечение сипонимодом, а также длительную терапию другим модулятором S1P-рецепторов, отмечалось развитие других злокачественных новообразований кожи, включая меланому. Пациентов, получающих лечение препаратом, следует предупредить о необходимости применения средств защиты от солнечного излучения. У таких пациентов не следует проводить одновременную фототерапию с использованием УФ-В излучения или ПУВА-терапию. <i>Непредвиденные неврологические или психиатрические симптомы / признаки</i> При применении другого модулятора S1P-рецепторов отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии, которые не зарегистрированы в	<i>Новообразования кожи</i> В клиническом исследовании A2304 наиболее частым кожным новообразованием являлась базальноклеточная карцинома кожи, которая была с одинаковой частотой зарегистрирована как в группе пациентов, получавших терапию препаратом (1,0 %), так и получавших плацебо (1,2 %). Однако у пациентов, получавших лечение сипонимодом с более длительной экспозицией, а также терапию другим модулятором S1P-рецепторов, отмечалось развитие других злокачественных новообразований кожи, включая меланому. Всем пациентам рекомендуется периодическое обследование кожи, в особенности пациентам с факторами риска развития рака кожи и пациентам с подозрительными поражениями кожи. Пациентов, получающих лечение препаратом, следует предупредить о необходимости применения средств защиты от солнечного излучения. У таких пациентов не следует проводить одновременную фототерапию с использованием УФ-В излучения или ПУВА-терапию.

Старая редакция	Новая редакция
программе разработки препарата Кайендра. Однако, в случае развития любых непредвиденных неврологических или психиатрических симптомов или признаков (например, когнитивное расстройство, изменение поведения, кортикальные зрительные нарушения или любые другие кортикальные неврологические симптомы / явления или любые другие, позволяющие заподозрить повышения внутричерепного давления) или при стремительном ухудшении неврологического статуса на фоне терапии препаратом следует немедленно провести полную оценку физического и неврологического статуса и рассмотреть возможность проведения МРТ. <i>Предыдущая терапия иммуносупрессорами и иммуномодуляторами</i> Замену другой терапии, модифицирующей течение заболевания, на терапию препаратом Кайендра проводят с учетом механизма действия ранее применяемого препарата и периода его полувыведения во избежание развития аддитивного угнетающего эффекта на иммунную систему, вместе с тем стараясь снизить риск реактивации заболевания. Перед началом терапии сипонимодом рекомендовано	<i>Непредвиденные неврологические или психиатрические симптомы / признаки</i> При применении другого модулятора S1P-рецепторов отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии, которые не зарегистрированы в программе разработки препарата Кайендра. Однако, в случае развития любых непредвиденных неврологических или психиатрических симптомов или признаков (например, когнитивное расстройство, изменение поведения, кортикальные зрительные нарушения или любые другие кортикальные неврологические симптомы / явления или любые другие, позволяющие заподозрить повышения внутричерепного давления) или при стремительном ухудшении неврологического статуса на фоне терапии препаратом следует немедленно провести полную оценку физического и неврологического статуса и рассмотреть возможность проведения МРТ. <i>Предыдущая терапия иммуносупрессорами и иммуномодуляторами</i> Замену другой терапии, модифицирующей течение заболевания, на терапию препаратом Кайендра проводят с

Старая редакция	Новая редакция
получить результаты развернутого анализа крови с подсчетом лимфоцитов, выполненного после отмены предшествующей терапии с целью убедиться в разрешении эффектов предыдущей терапии относительно иммунной системы (например, цитопении). Учитывая механизм действия и иммунодепрессивный эффект алемтузумаба, описанный в инструкции по его применению, применение препарата Кайендра после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза явно превышает возможный риск для конкретного пациента. В целом начало терапии сипонимодом возможно непосредственно после окончания предшествующей терапии β-интерфероном или глатирамера ацетатом <i>Влияние на артериальное давление</i> Из клинических исследований исключили пациентов с артериальной гипертензией, не поддающейся медикаментозному контролю. Для пациентов с	учетом механизма действия ранее применяемого препарата и периода его полувыведения во избежание развития аддитивного угнетающего эффекта на иммунную систему, вместе с тем стараясь снизить риск реактивации заболевания. Перед началом терапии сипонимодом рекомендовано получить результаты развернутого анализа крови с подсчетом лимфоцитов, выполненного после отмены предшествующей терапии с целью убедиться в разрешении эффектов предыдущей терапии относительно иммунной системы (например, цитопении). Учитывая механизм действия и иммунодепрессивный эффект алемтузумаба, описанный в инструкции по его применению, применение препарата Кайендра после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза явно превышает возможный риск для конкретного пациента. В целом начало терапии сипонимодом возможно непосредственно после окончания предшествующей терапии β-интерфероном или глатирамера ацетатом. <i>Влияние на артериальное давление</i>

Старая редакция	Новая редакция
неконтролируемой артериальной гипертензией необходима специализированная медицинская помощь. В клиническом исследовании III фазы артериальная гипертензия чаще отмечалась у пациентов с ВПРС, получавших сипонимод (12,6 %), чем получавших плацебо (9,0 %). Применение сипонимода приводило к повышению систолического и диастолического артериального давления вскоре после начала лечения с максимальным эффектом после шестого месяца терапии (систолическое на 3 мм рт.ст., диастолическое – на 1,2 мм рт.ст.) и последующей стабилизацией. Данный эффект сохранялся на фоне продолжающейся терапии. Во время лечения препаратом необходимо регулярно контролировать артериальное давление. <i>Фармакогенетика</i> Перед началом терапии препаратом необходимо провести генотипирование по изоферменту CYP2C9 с целью определения CYP2C9-метаболического статуса у пациента. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов,	Из клинических исследований исключили пациентов с артериальной гипертензией, не поддающейся медикаментозному контролю. Для пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией необходима специализированная медицинская помощь. В клиническом исследовании A2340 артериальная гипертензия чаще отмечалась у пациентов с ВПРС, получавших сипонимод (12,6 %), чем получавших плацебо (9,0 %). Применение сипонимода приводило к повышению систолического и диастолического артериального давления вскоре после начала лечения с максимальным эффектом после шестого месяца терапии (систолическое на 3 мм рт.ст., диастолическое – на 1,2 мм рт.ст.) и последующей стабилизацией. Данный эффект сохранялся на фоне продолжающейся терапии. Во время лечения препаратом необходимо регулярно контролировать артериальное давление. <i>Фармакогенетика</i>

Старая редакция	Новая редакция
гомозиготных по аллелю CYP2C9*3 (распространенность CYP2C9*3*3-генотипа составляет приблизительно 0,3 - 0,4 % у европеоидов и менее среди других рас). Прием препарата у пациентов данной категории приводит к значительному увеличению концентрации сипонимода в плазме крови (см. раздел «<i>Фармакологические свойства</i>»). Во избежание увеличения экспозиции сипонимода у пациентов с CYP2C9*2*3- или CYP2C9*1*3-генотипами рекомендованная поддерживающая доза препарата составляет 1 мг в сутки (см. раздел «<i>Способ применения и дозы</i>» и «<i>Фармакологические свойства</i>»). <i>Прекращение терапии препаратом</i> После окончания терапии сипонимод остается в кровотоке до десяти дней. Применение других препаратов в этот период приведет к увеличению экспозиции сипонимода. У большинства пациентов с ВПРС (90%) количество лимфоцитов возвращается к исходному в течение 10 дней	Перед началом терапии препаратом необходимо провести генотипирование по изоферменту CYP2C9 с целью определения CYP2C9-метаболического статуса у пациента. Препарат Кайендра противопоказан у пациентов, гомозиготных по аллелю CYP2C9*3 (распространенность CYP2C9*3*3-генотипа составляет приблизительно 0,3 - 0,4 % у европеоидов и менее среди других рас). Прием препарата у пациентов данной категории приводит к значительному увеличению концентрации сипонимода в плазме крови (см. раздел «<i>Фармакологические свойства</i>»). Во избежание увеличения экспозиции сипонимода у пациентов с CYP2C9*2*3- или CYP2C9*1*3-генотипами рекомендованная поддерживающая доза препарата составляет 1 мг в сутки (см. раздел «<i>Способ применения и дозы</i>» и «<i>Фармакологические свойства</i>»). Прекращение терапии препаратом После прекращения приема модулятора S1P рецептора сообщалось о редких случаях резкого обострения заболевания, включая рецидив, что следует учитывать после прекращения терапии препаратом Кайендра.

Старая редакция	Новая редакция
после прекращения терапии сипонимодом. Однако, в течение 3 - 4 недель после приема последней дозы препарата могут наблюдаться остаточные фармакодинамические эффекты, такие как уменьшение количества периферических лимфоцитов. Применение иммуносупрессантов в этот период может приводить к развитию дополнительного угнетающего воздействия на иммунную систему, в связи с чем следует соблюдать осторожность в течение 3 - 4 недель после приема последней дозы сипонимода. <i>Вспомогательные вещества</i> Лекарственная форма содержит соевый лецитин. Препарат не следует применять у пациентов с гиперчувствительностью к арахису или сое (см. раздел «Противопоказания»). Препарат также не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.	Пациентов следует наблюдать на предмет резкого ухудшения дееспособности после окончания терапии препаратом Кайендра, и при необходимости следует назначить соответствующее лечение. После окончания терапии сипонимод остается в кровотоке до десяти дней. Применение других препаратов в этот период приведет к увеличению экспозиции сипонимода. У большинства пациентов с ВПРС (90%) количество лимфоцитов возвращается к исходному в течение 10 дней после прекращения терапии сипонимодом. Однако, в течение 3 - 4 недель после приема последней дозы препарата могут наблюдаться остаточные фармакодинамические эффекты, такие как уменьшение количества периферических лимфоцитов. Применение иммуносупрессантов в этот период может приводить к развитию дополнительного угнетающего воздействия на иммунную систему, в связи с чем следует соблюдать осторожность в течение 3 - 4 недель после приема последней дозы сипонимода. <i>Вспомогательные вещества</i> Лекарственная форма содержит соевый лецитин. Препарат не следует применять у пациентов с гиперчувствительностью к

Старая редакция	Новая редакция
	арахису или сое (см. раздел «Противопоказания»). Препарат также не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.



Иванов В.А.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»