

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАЙЕНДРА®

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

Новартис Фарма ГмбХ, Германия

ООО «Новартис Нева», Россия

Изменение № 4

Дата внесения изменения с « » 20 г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: КАЙЕНДРА	ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: КАЙЕНДРА® <i>Примечание: знак «®» добавлен к торговому наименованию по всему тексту разделов инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.</i>
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 S1P ₁ и S1P ₅ . Выступая как	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 S1P ₁ и S1P ₅ . Выступая как

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
функциональный антагонист рецепторов S1P₁ на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению 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 S1P₁ на астроцитах и S1P₅ 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	функциональный антагонист рецепторов S1P₁ на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению 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 S1P₁ на астроцитах и S1P₅ 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВППС). 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 ВППС 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.	у пациентов с вторично прогрессирующим рассеянным склерозом (ВППС). 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 ВППС 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.

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, $p < 0,0134$).	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, $p < 0,0134$).

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 контрастным усилением гадолинием за 24 месяца составило 85 % (соотношение	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 контрастным усилением гадолинием за 24 месяца составило

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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>	<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.	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.	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 в	У подавляющего большинства (90 %) пациентов с ВПРС количество лимфоцитов, как правило, возвращается к норме в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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).	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
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 ниже	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 дозы 2 мг и 7,2 мс - при дозе 10 мг. Верхняя граница одностороннего 95% ДИ для $\Delta\Delta\text{QTcF}$ во всех временных

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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 сопровождалось клиническими проявлениями увеличения сопротивления дыхательных путей.	<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 сопровождалось клиническими проявлениями увеличения сопротивления дыхательных путей.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	Фармакокинетика
<i>Всасывание</i>	<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 нг/мл, а среднее значение AUC_{tau} - 558 ч*нг/мл. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 6 дней многократного приема один раз в сутки.	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 нг/мл, а среднее значение AUC_{tau} - 558 ч*нг/мл. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 6 дней многократного приема один раз в сутки.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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> Сипонимод подвергается активному метаболизму в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – изофермента CYP3A4 (18,5 %).	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> Сипонимод подвергается активному метаболизму в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – изофермента CYP3A4 (18,5 %).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Предполагается, что фармакологическая активность основных метаболитов сипонимода, М3 и М17, 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 М3 и М17 не обладают клинически значимым потенциалом межлекарственного взаимодействия со всеми исследованными изоферментами СУР системы цитохрома и белками-переносчиками, в связи с чем проведение соответствующих клинических исследований не требовалось. Изофермент СУР2С9 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 СУР2С9-генотипа различается степень ингибирования изофермента СУР2С9, и индукции пути, опосредованного изоферментом СУР3А4. Предположено, что чем меньше метаболическая активность изофермента СУР2С9 при соответствующем	Предполагается, что фармакологическая активность основных метаболитов сипонимода, М3 и М17, 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 М3 и М17 не обладают клинически значимым потенциалом межлекарственного взаимодействия со всеми исследованными изоферментами СУР системы цитохрома и белками-переносчиками, в связи с чем проведение соответствующих клинических исследований не требовалось. Изофермент СУР2С9 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 СУР2С9-генотипа различается степень ингибирования изофермента СУР2С9, и индукции пути, опосредованного изоферментом СУР3А4. Предположено, что чем меньше метаболическая активность изофермента СУР2С9 при соответствующем

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
генотипе, тем более выражен эффект веществ, влияющих на изофермент CYP3A4, на экспозицию сипонимода. <i>Выведение</i> У пациентов с PC 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 неизменном 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 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.	генотипе, тем более выражен эффект веществ, влияющих на изофермент CYP3A4, на экспозицию сипонимода. <i>Выведение</i> У пациентов с PC 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 неизменном 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 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Фармакокинетика в особых популяциях Генотип изофермента CYP2C9	Фармакокинетика в особых популяциях Генотип изофермента CYP2C9 Генотип изофермента CYP2C9 оказывает существенное влияние на метаболизм сипонимода. 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), см. раздел «Противопоказания». Прием препарата у пациентов данной категории приводит к значительному увеличению концентрации сипонимода в плазме крови. 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 «Способ применения и дозы»). Существуют и другие, более редко встречающиеся полиморфизмы CYP2C9. Фармакокинетика сипонимода у таких субъектов не оценивалась. Некоторые полиморфизмы, такие как *5, *6, *8 и *11, связаны со снижением или потерей функции фермента. Считается,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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»). <i>Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)</i>	что аллели CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 имеют общую частоту примерно 10 % в популяциях африканского происхождения, 2 % в популяциях латиноамериканского/испанского происхождения и <0,4 % у европейцев и монголоидов. 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»). <i>Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)</i>

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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»). <i>Пол</i> 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 функции почек тяжелой степени и здоровыми добровольцами.	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»). <i>Пол</i> 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 функции почек тяжелой степени и здоровыми добровольцами.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 период полувыведения сипонимода не изменялся при нарушении функции печени.	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 период полувыведения сипонимода не изменялся при нарушении функции печени.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Фармакодинамические взаимодействия <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> Применение препарата Кайендра в комбинации с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или иммуносупрессивными препаратами не изучалось. Следует 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 «Особые указания»). 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.	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Фармакодинамические взаимодействия <i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> Применение препарата Кайендра® в комбинации с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или иммуносупрессивными препаратами не изучалось. Следует 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 «Особые указания»). 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.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 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	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® 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
дилтиазем), или другие препараты, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). При рассмотрении вопроса о возможности терапии сипонимодом 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»).	дилтиазем), или другие препараты, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). При рассмотрении вопроса о возможности терапии сипонимодом 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> 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	<i>Бета-адреноблокаторы</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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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>	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> <i>Живые аттенуированные вакцины</i>
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»).	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»). <i>Неживые аттенуированные вакцины</i> Потенциальное воздействие сипонимода на иммунный ответ/иммуногенность некоторых неживых аттенуированных вакцин было изучено в специальном исследовании с двумя репрезентативными вакцинами, вакциной PPV-23 (Т-клеточно-независимая вакцина) и четырехвалентной вакциной против гриппа (Т-клеточно-зависимая вакцина). Исследование показало, что

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Изофермент CYP2C9 является полиморфным ферментом, и в	сопутствующая терапия препаратом Кайендра® не снижает эффективность вакцинации PPV-23, поэтому прерывание терапии препаратом Кайендра® не требуется. Эффективность вакцинации против гриппа не снижается при прекращении терапии препаратом Кайендра® за 1 неделю до и возобновлении приема препарата не ранее 4 недель после вакцинации. Более короткий перерыв в приеме препарата от 10 дней до и 14 дней после вакцинации и сопутствующая терапия препаратом Кайендра® оказали лишь умеренное влияние на эффективность вакцинации против гриппа с частотой ответа примерно на 15-30 % ниже, чем в группе плацебо (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. Изофермент CYP2C9 является полиморфным ферментом, и в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 silico (фармакокинетическая модель, основанная на физиологии) умеренные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 / CYP3A4 (например, флуконазол) увеличивают экспозицию сипонимода в 1,78 – 2,73 раза.	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 silico (фармакокинетическая модель, основанная на физиологии) умеренные двойные ингибиторы изоферментов CYP2C9 / CYP3A4 (например, флуконазол) увеличивают экспозицию сипонимода в 1,78 – 2,73 раза.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Индукторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Учитывая ожидаемое снижение экспозиции сипонимода, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Кайендра с мощными 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, модафилилом) или мощными индукторами изофермента CYP3A4 у пациентов с CYP2C9*1*3- или -*2*3-генотипами (см. раздел «Фармакологические свойства»). Согласно результатам клинических исследований лекарственного взаимодействия и оценке потенциала лекарственного взаимодействия с использованием моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики ожидается, что мощные индукторы изофермента	<i>Индукторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4</i> Учитывая ожидаемое снижение экспозиции сипонимода, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Кайендра® с мощными 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, модафилилом) или мощными индукторами изофермента CYP3A4 у пациентов с CYP2C9*1*3- или -*2*3-генотипами (см. раздел «Фармакологические свойства»). Согласно результатам клинических исследований лекарственного взаимодействия и оценке потенциала лекарственного взаимодействия с использованием моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики ожидается, что мощные индукторы изофермента

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
СYP3A4/умеренные индукторы изофермента СYP2C9 (например, карбамазепин) и умеренные индукторы изофермента СYP3A4 снижают экспозицию сипонимода до 76 % и 51 % соответственно. Вероятность влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику других препаратов <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> Поскольку сипонимод уменьшает количество лимфоцитов в крови за счет их перераспределения в	СYP3A4/умеренные индукторы изофермента СYP2C9 (например, карбамазепин) и умеренные индукторы изофермента СYP3A4 снижают экспозицию сипонимода до 76 % и 51 % соответственно. Вероятность влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику других препаратов <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> Поскольку сипонимод уменьшает количество лимфоцитов в крови за счет их перераспределения в

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 мононуклеарами у пациентов, получающих сипонимод, требуется получение большего объема крови вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов.	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 мононуклеарами у пациентов, получающих сипонимод, требуется получение большего объема крови вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Инфекционные заболевания 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»). В связи с влиянием препарата на иммунную систему возможно увеличение риска развития инфекций (см. раздел «Фармакологические свойства»).	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Инфекционные заболевания 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»). В связи с влиянием препарата на иммунную систему возможно увеличение риска развития инфекций (см. раздел «Фармакологические свойства»).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 активной фазе необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. Поскольку такой остаточный фармакодинамический эффект, как уменьшение количества лимфоцитов в периферической	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 активной фазе необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. Поскольку такой остаточный фармакодинамический эффект, как уменьшение количества лимфоцитов в периферической

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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-рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных симптомов криптококкового менингита. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует	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-рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных симптомов криптококкового менингита. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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 менингита, вызванного <i>VZV</i>). Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации	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 менингита, вызванного <i>VZV</i>). Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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.	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.	Живые аттенуированные вакцины Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин во время терапии препаратом, а также в течение 4 недель после ее прекращения. Неживые аттенуированные вакцины Неживые аттенуированные вакцины могут быть менее эффективными при применении во время терапии препаратом. Решение о продолжении или приостановке терапии препаратом Кайендра® должно основываться на оценке соотношения польза/риск для конкретного пациента (см. подраздел «Прекращение терапии препаратом» и раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
<i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> 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	<i>Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты</i> 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
данного состояния. У пациентов с сахарным диабетом, увеитом в анамнезе или у пациентов с 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. Брадикаритмия ЧСС 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	данного состояния. У пациентов с сахарным диабетом, увеитом в анамнезе или у пациентов с 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. Брадикаритмия ЧСС 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
последующие дни титрационной фазы на фоне 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>	последующие дни титрационной фазы на фоне 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 (если терапия не противопоказана) следует проводить наблюдение в течение 6 часов после	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
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 QTс ≥ 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	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 QTс ≥ 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
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 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 наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности при старте терапии.

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	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

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 бета-адреноблокатором в таком случае возможно после	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 бета-адреноблокатором в таком случае возможно после

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
окончания фазы титрации и достижения поддерживающей дозы препарата Кайендра. Пропуск приема и возобновление терапии после перерыва 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»). Функция печени 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 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три раза превышающих	окончания фазы титрации и достижения поддерживающей дозы препарата Кайендра®. Пропуск приема и возобновление терапии после перерыва 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»). Функция печени 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 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три раза превышающих

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Новообразования кожи В клиническом исследовании A2304 наиболее частым кожным новообразованием являлась базальноклеточная карцинома кожи, которая была с одинаковой частотой	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. Новообразования кожи В клиническом исследовании A2304 наиболее частым кожным новообразованием являлась базальноклеточная карцинома кожи, которая была с одинаковой частотой

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Непредвиденные неврологические или психиатрические симптомы / признаки 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	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. Непредвиденные неврологические или психиатрические симптомы / признаки 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

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Предыдущая терапия иммуносупрессорами и иммуномодуляторами 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 получить результаты развернутого анализа крови с подсчетом лимфоцитов, выполненного после отмены предшествующей	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. Предыдущая терапия иммуносупрессорами и иммуномодуляторами 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 получить результаты развернутого анализа крови с подсчетом лимфоцитов, выполненного после отмены

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Влияние на артериальное давление 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,	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. Влияние на артериальное давление 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,

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. Фармакогенетика 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	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. Фармакогенетика Перед началом терапии препаратом необходимо провести генотипирование по изоферменту CYP2C9 с целью определения CYP2C9-метаболического статуса у пациента (см. раздел «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»). Прекращение терапии препаратом После прекращения приема модулятора S1P рецептора сообщалось о редких случаях резкого обострения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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. 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	заболевания, включая рецидив, что следует учитывать после прекращения терапии препаратом Кайендра®. 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. Вспомогательные вещества

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. Вспомогательные вещества 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	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.
Условия хранения При температуре от 2 до 8 °С.	Условия хранения

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Препарат следует хранить в недоступном и невидном для детей месте.	При температуре от 2 до 8 °С. После отпуска пациенту хранить при температуре не выше 25 °С не более 3 месяцев. Препарат следует хранить в недоступном и невидном для детей месте.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Производство готовой лекарственной формы «Новartis Фарма Штейн АГ» / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland Первичная упаковка Зигфрид Барбера С.Л. / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain Вторичная упаковка Зигфрид Барбера С.Л. / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain Общество с ограниченной ответственностью «Новartis Нева» (ООО «Новartis Нева»), г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3, лит. А, лит. Б, Россия (2 мг) Выпускающий контроль качества Новartis Фарма ГмбХ/ Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429 Nurnberg, Germany	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Производство готовой лекарственной формы «Новartis Фарма Штейн АГ» / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland Первичная упаковка Зигфрид Барбера С.Л. / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain Вторичная упаковка Зигфрид Барбера С.Л. / Siegfried Barbera S.L., Ronda de Santa Maria, 158, Barbera del Valles, 08210 Barcelona, Spain Общество с ограниченной ответственностью «Новartis Нева» (ООО «Новartis Нева»), г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, к. 3, лит. А, Россия (2 мг) Выпускающий контроль качества Новartis Фарма ГмбХ/ Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8, 90429 Nurnberg, Germany

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
Общество с ограниченной ответственностью «Новартис Нева» (ООО «Новартис Нева»), г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3, лит. А, лит. Б, Россия (2 мг)	Общество с ограниченной ответственностью «Новартис Нева» (ООО «Новартис Нева»), г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, к. 3, лит. А , Россия (2 мг)

Старший специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»
Бекурова Ю.П.

