

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Склимод, 0,5 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: финголимод

Каждая капсула содержит 0,5 мг финголимода (в виде финголимода гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Твердые желатиновые капсулы (размер 4), корпус белого цвета с маркировкой «F7» синего цвета, крышечка светло-желтого цвета с маркировкой «Н» черного цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ремиттирующий рассеянный склероз (РРС) – у взрослых и детей старше 10 лет для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт лечения рассеянного склероза (РС).

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата у взрослых составляет 0,5 мг (1 капсула) 1 раз в сутки.

Необходимо наблюдать пациента после применения первой дозы препарата одинаково как при начале лечения препаратом Склимод, так и после приема первой дозы, в случае прерывания терапии:

- на 1 день и более в течение первых 2-х недель терапии;
- более чем на 7 дней на 3-й или 4-й неделе лечения;

- более чем на 2 недели после того, как лечение продолжалось более месяца.

Если лечение прерывается на более короткий промежуток времени, чем указано выше, лечение следует продолжать со следующей запланированной дозы.

Прекращение лечения финголимодом (см. раздел 4.4)

После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимода из кровотока для того, чтобы финголимод вывелся из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 месяца после последнего применения препарата Склимод, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. В этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции в течение 2 месяцев после отмены финголимода. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1–2 месяцев после прекращения приема препарата Склимод возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

Осторожность при прекращении терапии финголимодом также следует соблюдать в связи с риском рецидива. Если отмена препарата Склимод необходима, в период после отмены пациентов следует наблюдать на предмет признаков возможного рецидива заболевания.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов в возрасте 65 лет и старше препарат Склимод следует применять с осторожностью ввиду недостатка данных по безопасности и эффективности.

Пациенты с нарушением функции почек

В ключевых исследованиях при РС применение препарата Склимод у пациентов с нарушениями функции почек не изучали. На основании данных исследований по клинической фармакологии корректировать дозу препарата у пациентов с нарушениями функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Склимод у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) противопоказано.

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется, однако следует соблюдать осторожность в начале применения препарата у пациентов данной группы.

Пациенты с сахарным диабетом

Исследований по применению препарата Склимод у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории из-за риска развития макулярного отека. У таких пациентов следует регулярно проводить офтальмологические обследования на предмет выявления макулярного отека.

Дети

Дети в возрасте от 0 до 10 лет

Эффективность и безопасность применения препарата Склимод у детей в возрасте от 0 до 10 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Препарат противопоказан к применению у детей в возрасте до 10 лет.

Дети и подростки старше 10 лет с массой тела более 40 кг

Режим дозирования для детей и подростков старше 10 лет с массой тела более 40 кг не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к финголимоду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- выявленный иммунодефицитный синдром;
- повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов (в том числе получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или иммунокомпрометированных за счет предшествующей терапии);
- тяжелая инфекция в активной фазе, активная хроническая инфекция (гепатит, туберкулез);
- выявленные злокачественные новообразования в активной фазе;
- нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), декомпенсированная сердечная недостаточность (требующая госпитализации), сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA (New York Heart Association) за последние 6 месяцев;
- тяжелая сердечная аритмия, требующая антиаритмическую терапию препаратами Ia или III класса;

- атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) типа Мобитц II 2 степени, АВ-блокада 3 степени, синдром слабости синусового узла – при отсутствии кардиостимулятора;
- исходный интервал QTc ≥ 500 мс;
- беременность и период грудного вскармливания.

Эффективность и безопасность применения финголимода у детей до 10 лет не установлены.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Брадиаритмия

В начале применения финголимода отмечается преходящее снижение частота сердечных сокращений (ЧСС), которое может сопровождаться задержкой атриовентрикулярного проведения, включая отдельные случаи преходящей полной АВ-блокады, разрешающейся спонтанно.

ЧСС начинает снижаться в течение 1 ч после первого приема препарата, а максимальное снижение отмечается примерно через 6 ч. Этот последозовый эффект сохраняется на протяжении последующих дней, хотя, как правило, в более легкой степени; в течение последующих недель он обычно сходит на нет. При продолжении лечения средняя ЧСС возвращается к исходному уровню в течение 1 месяца. Однако у отдельных пациентов ЧСС к концу первого месяца может не вернуться к исходному уровню. Нарушения проводимости, как правило, были преходящими и не проявлялись клинически. Обычно они не требовали лечения и разрешались в течение первых 24 ч на фоне применения препарата. При необходимости ЧСС, сниженная в результате применения финголимода, может быть повышена за счет парентерального применения атропина или изопrenalина.

Всем пациентам следует провести электрокардиографию (ЭКГ) и измерить артериальное давление (АД) до начала приема препарата и через 6 ч после приема первой дозы. Всех пациентов необходимо наблюдать в течение 6 ч на предмет признаков и симптомов брадикардии, измеряя ЧСС и АД каждый час. В течение этого 6-часового периода рекомендуется проводить непрерывный (в реальном времени) ЭКГ-мониторинг.

При развитии симптомов брадиаритмии на фоне терапии препаратом необходимо начать соответствующие мероприятия, обеспечить наблюдение пациента вплоть до купирования данного состояния. При необходимости лекарственной терапии в период мониторинга после приема первой дозы необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня, и повторить обследование, аналогичное наблюдению после первой дозы, после приема второй дозы препарата Склимод. Если через 6 ч после приема первой дозы ЧСС находится на минимальном уровне (указывая на то, что фармакодинамический эффект на сердце, возможно, еще не проявился в максимальной степени), наблюдение следует

продлить еще по крайней мере на 2 ч или до тех пор, пока ЧСС вновь не повысится. Кроме того, если ЧСС через 6 ч после приема препарата составляет <45 уд/мин у взрослых, или <55 уд/мин у детей старше 12 лет, или <60 уд/мин у детей от 10 до 12 лет, или при впервые возникшей АВ-блокаде 2 степени или выше по данным ЭКГ через 6 ч после приема препарата, или если интервал QTc по ЭКГ составляет ≥ 500 мс, следует проводить дополнительное наблюдение (по крайней мере до следующего утра или до тех пор, пока нарушения не разрешатся). АВ-блокада 3-й степени, когда бы она ни возникла, также требует проведения продленного мониторинга (по крайней мере, до следующего утра).

У пациентов, получавших лечение финголимодом, зарегистрированы очень редкие случаи инверсии зубца Т на ЭКГ. В случае выявления инверсии зубца Т необходимо исключить наличие других признаков ишемии миокарда. При подозрении на ишемию миокарда рекомендуется обратиться за консультацией к кардиологу.

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца препарат Склимод не следует применять у пациентов с синоатриальной блокадой, симптоматической брадикардией или повторными эпизодами синкопальных состояний в анамнезе, с существенным удлинением интервала QT (женский пол: QTc >470 мс (старше 18 лет), QTc >460 мс (10-18 лет); мужской пол: QTc >450 мс (старше 10 лет)). Поскольку переносимость выраженной брадикардии может быть снижена у пациентов с остановкой сердца в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым синдромом апноэ во сне, препарат Склимод не следует применять у таких пациентов. У таких пациентов применение препарата возможно только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. При необходимости применения препарата у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, по крайней мере до утра следующего дня.

Применение препарата Склимод у пациентов с аритмиями, требующими лечения антиаритмическими средствами класса Ia (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол), не изучали. На фоне применения антиаритмических средств класса Ia или класса III у пациентов с брадикардией отмечались случаи пируэтной тахикардии. Поскольку в начале применения финголимода отмечается снижение ЧСС, препарат Склимод вместе с данными лекарственными средствами применять не следует.

Опыт применения препарата Склимод у пациентов, получающих сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (такими как верапамил или дилтиазем), или другими препаратами, способными снижать ЧСС (например, ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин), ограничен.

Поскольку в начале применения финголимода ЧСС также снижается, применение названных препаратов в начале лечения препаратом Склимод может привести к тяжелой брадикардии и АВ-блокаде. В связи с потенциальным дополнительным влиянием на ЧСС препарат Склимод не следует начинать применять у пациентов, которые одновременно принимают данные препараты. Применение препарата Склимод у таких пациентов следует рассматривать лишь в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальные риски. Если рассматривается вопрос о применении препарата, то до начала его применения следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно перевода пациента на лекарственные препараты, не снижающие ЧСС. Если отмена препарата, снижающего ЧСС, невозможна, следует обратиться за консультацией к кардиологу относительно определения надлежащего наблюдения после первой дозы; рекомендуется продленное наблюдение по крайней мере до следующего утра. При возобновлении терапии препаратом Склимод влияние на ЧСС и атриовентрикулярную проводимость может проявиться вновь в зависимости от длительности предшествующей терапии и времени прерывания терапии. Наблюдение, как и после приема первой дозы, необходимо в случае прерывания терапии:

- на 1 день и более в течение первых 2-х недель терапии;
- более чем на 7 дней на 3-й или 4-й неделе лечения;
- более чем на 2 недели после того, как лечение продолжалось более месяца.

Если лечение прерывается на более короткий промежуток времени, чем указано выше, лечение следует продолжать со следующей запланированной дозы.

Интервал QT

При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг после достижения равновесного состояния, но когда еще наблюдалось отрицательное хронотропное действие, отмечалось удлинение интервала QTcI (скорректированный интервал QT по частоте пульса на основе данных конкретного пациента) по сравнению с изначальным показателем до верхней границы 90% ДИ $\leq 13,0$ мс. Не выявлено зависимости возникновения удлинения интервала QTcI от дозы препарата и длительности терапии. Повышенной частоты случаев отклонения длины интервала QTcI от нормы (оцениваемых по абсолютным или процентным изменениям относительно исходных значений) на фоне применения финголимода не обнаружено.

Клиническое значение полученных данных неизвестно. В исследованиях при РС клинически значимых эффектов на длину интервала QTc не отмечалось, однако пациенты с риском удлинения интервала QT в клинические исследования не включались.

У пациентов со значимыми факторами риска, например с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT, следует избегать применения лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QTс.

Иммуносупрессивное действие

Финголимод оказывает иммуносупрессивное действие, в результате чего у пациентов возрастает риск инфекций (в том числе оппортунистических инфекций, которые могут приводить к смерти) и риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, в особенности кожных. Следует тщательно наблюдать пациента, особенно при наличии сопутствующих заболеваний или факторов риска, например предшествующей иммуносупрессивной терапии. При подозрении на подобный риск врачу следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос об отмене терапии.

Инфекции

Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови до 20–30% от их исходного количества, обусловленное обратимым перераспределением лимфоцитов в лимфоидных тканях.

Перед началом терапии препаратом следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного на протяжении последних 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Общеклинический анализ крови также рекомендуется периодически проводить во время терапии, через 3 месяца и затем по крайней мере 1 раз в год, а также при наличии признаков инфекции. При подтвержденном абсолютном количестве лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ препарат следует отменить до тех пор, пока данный показатель не восстановится, так как в клинических исследованиях у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ терапию финголимодом прекращали.

У пациентов с тяжелым активным инфекционным заболеванием необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния.

До начала применения препарата Склимод у пациентов следует оценить иммунитет к ветряной оспе. Пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или полного курса вакцинации против вируса *Varicella zoster* (VZV), до начала терапии следует обследовать для выявления антител к VZV. В случае отсутствия антител к вирусу VZV следует провести полный курс вакцинации до начала терапии препаратом. При этом начало лечения препаратом следует отложить минимум на 1 месяц для развития полного иммунного ответа на вакцинацию.

В результате воздействия препарата Склимод на иммунную систему может увеличиваться риск развития инфекций, в том числе оппортунистических. Во время лечения препаратом

Склимод у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия.

При оценке состояния пациента с подозрением на инфекцию, которая может оказаться серьезной, следует рассмотреть вопрос о его направлении к врачу, имеющему опыт лечения инфекций. Пациентов, получающих препарат Склимод, необходимо предупреждать о том, чтобы в случае появления симптомов инфекции во время лечения, они сообщали о них своему врачу.

При развитии серьезных инфекций необходимо рассмотреть вопрос о временной отмене препарата Склимод. Возобновлять лечение препаратом Склимод следует только после оценки соотношения пользы и риска.

В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития криптококкового менингита (грибковая инфекция), иногда с летальным исходом, после 2–3 лет лечения препаратом, однако точная связь с длительностью терапии не установлена. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния (например, головной боли, сопровождающейся психическими нарушениями, такими как спутанность сознания, галлюцинации и/или изменение личности), следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза следует временно отменить финголимод и начать соответствующее лечение. Если терапию финголимодом требуется возобновить, следует провести консультацию с врачами разных специальностей (в частности, со специалистом по инфекционным болезням).

В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). ПМЛ – оппортунистическое инфекционное заболевание, вызванное JC-вирусом, с возможным летальным исходом или тяжелой инвалидизацией. Случаи ПМЛ были отмечены примерно через 2–3 года применения финголимода в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших натализумаб. Несмотря на повышение предполагаемого риска на фоне совокупного количества, принятого со временем препарата, взаимосвязь с длительностью терапии в точности неизвестна.

Получены также дополнительные сообщения о развитии ПМЛ у пациентов, ранее получавших терапию натализумабом, для которого уже известна связь с ПМЛ.

Развитие ПМЛ возможно только при инфицировании JC-вирусом. При проведении анализа на наличие JC-вируса необходимо учитывать, что влияние лимфопении на точность результатов тестирования на наличие антител к JC-вирусу у пациентов, получавших финголимод, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности инфицирования JC-вирусом в последующем.

Перед применением финголимода необходимо, как правило, не ранее, чем за 3 месяца до начала терапии, провести исследование магнитно-резонансной томографии (МРТ-исследование). При проведении плановых МРТ-исследований (частота которых определяется национальными рекомендациями), частота которых определяется стандартами диагностики и контроля течения РС, следует сохранять настороженность в отношении данных, которые позволяют заподозрить ПМЛ. Таким образом, проведение МРТ можно рассматривать как элемент повышенной настороженности у пациентов с высоким риском развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует немедленно провести диагностическую МРТ и приостановить лечение препаратом Склимод до исключения диагноза ПМЛ.

Изменения на МРТ, характерные для ПМЛ, могут проявляться раньше клинических признаков или симптомов. У пациентов, получавших лекарственные препараты по поводу РС, для которых установлена связь с ПМЛ, включая финголимод, наблюдались случаи ПМЛ, диагностированные на основании данных МРТ, а также на основании выявления ДНК JC-вируса в цереброспинальной жидкости при отсутствии клинических признаков или симптомов, характерных для ПМЛ.

Выведение финголимода после прекращения лечения может происходить в течение 2 месяцев, поэтому в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Пациентов следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции в течение 2 месяцев после отмены финголимода.

В пострегистрационном периоде применения финголимода наблюдались случаи инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), включая папиллому, дисплазию, бородавки и ВПЧ-ассоциированный рак. В связи с тем, что финголимод обладает иммуносупрессивным действием, перед началом терапии препаратом Склимод, необходимо рассмотреть вопрос о вакцинации против ВПЧ с учетом рекомендаций по вакцинации. Также рекомендуется проводить онкологический скрининг, включая мазок по Папаниколау, в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Макулярный отек

Поскольку на фоне терапии финголимодом в рекомендованной дозе у 0,5% пациентов отмечалось развитие отека макулы с/без клинических симптомов преимущественно в первые 3–4 месяца лечения, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование через 3–4 месяца после начала терапии. При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне применения препарата необходимо провести осмотр глазного дна, в том числе макулярной области.

У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение препарата у пациентов с РС и сопутствующим сахарным диабетом не изучалось, у пациентов с сахарным диабетом или увеитом в анамнезе рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Склимод.

Последствия продолжения терапии препаратом Склимод у пациентов с макулярным отеком не изучали. В случае развития отека макулы лечение препаратом Склимод следует прекратить. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии препаратом Склимод не изучался. Решение о возобновлении терапии после разрешения макулярного отека следует принимать с учетом потенциальной пользы и риска, связанных с применением препарата у конкретного пациента.

Нарушение функции печени

У пациентов с РС, получавших финголимод, отмечались случаи повышения активности «печеночных» ферментов, в особенности аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также гамма - глутамилтрансферазы (ГГТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). В клинических исследованиях повышение активности АЛТ до уровня $3 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы) или выше отмечалось у 8,0% пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, и лишь у 1,9% пациентов, получавших плацебо. Повышение до уровня $5 \times \text{ВГН}$ отмечалось у 1,8% пациентов, получавших финголимод, и у 0,9% пациентов, получавших плацебо. В клинических исследованиях финголимод отменяли, если активность АЛТ повышалась до уровня $>5 \times \text{ВГН}$. При возобновлении терапии финголимодом активность «печеночных» аминотрансфераз у некоторых пациентов повышалась снова, что говорит в пользу связи данного явления с применением финголимода. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев. Нормализация активности «печеночных» аминотрансфераз в сыворотке крови происходила приблизительно через 2 месяца после отмены финголимода.

Применение препарата Склимод у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени на момент начала терапии (класс С по классификации Чайлд-Пью) не исследовалось. Применение препарата Склимод у таких пациентов противопоказано.

Поскольку финголимод оказывает иммуносупрессивное действие, у пациентов с активным вирусным гепатитом начало терапии следует отложить до разрешения данного состояния.

Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом,

периодический контроль во время терапии и в течение 2 месяцев после прекращения приема препарата. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения и далее периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз $\geq 5 \times \text{ВГН}$ требует более частого исследования «печеночных» ферментов, включая определение концентрации билирубина и активности щелочной фосфатазы. При повторном подтверждении данного результата (активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$) препарат Склимод следует отменить и возобновить терапию только после того, как активность печеночных аминотрансфераз вернется к норме.

Следует наблюдать за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов поражения печени. У пациентов, которые сообщают о симптомах, таких как тошнота неизвестной этиологии, рвота, боль в животе, дискомфорт в правом подреберье, вновь выявленная или усиливающаяся повышенная утомляемость, анорексия, желтуха и/или темный цвет мочи, которые могут указывать на поражение печени, необходимо немедленно провести анализ активности «печеночных» трансаминаз и проверить уровень билирубина. При наличии клинических проявлений, сопровождающихся повышением активности АЛТ в три раза и уровня общего билирубина в сыворотке крови в два раза выше нормы, лечение препаратом следует прекратить. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока не будет определена другая причина признаков и симптомов поражения печени. При выявлении значительного поражения печени (например, активность печеночных аминотрансфераз $> 5 \times \text{ВГН}$ и/или повышение уровня билирубина в сыворотке крови) лечение препаратом следует прекратить. Решение о возобновлении лечения будет зависеть от того, определена ли другая причина поражения печени, а также от соотношения между пользой от возобновления лечения и риском повторного развития нарушения функции печени.

Нет данных, указывающих на то, что у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, получающих финголимод, риск повышения показателей функции печени увеличен. Тем не менее, у пациентов, в анамнезе у которых имеется тяжелое заболевание печени, препарат Склимод следует применять с осторожностью.

Влияние на результаты серологического исследования

Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в крови (путем перераспределения их во вторичных лимфоидных органах), количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки количества различных видов лимфоцитов у пациентов, получающих финголимод. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов).

Влияние на артериальное давление

Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией не были включены в дорегистрационные клинические исследования, поэтому в случае применения препарата Склимод у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией требуется соблюдать особую осторожность.

В клинических исследованиях у пациентов с РС среднее повышение систолического давления на фоне применения финголимода в дозе 0,5 мг составило примерно 3 мм рт. ст., а диастолического давления – примерно 1 мм рт. ст.; данный эффект проявлялся примерно через 1 месяц после начала лечения и сохранялся на фоне продолжения лечения. В 2-летнем плацебо-контролируемом исследовании артериальная гипертензия отмечалась в качестве нежелательного явления у 6,5% пациентов, принимавших финголимод в дозе 0,5 мг, и у 3,3% пациентов, принимавших плацебо. Во время терапии препаратом Склимод следует регулярно контролировать АД.

Дыхательная система

Через 1 месяц после начала применения финголимода отмечалось незначительное и дозозависимое снижение объема форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ₁) и диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO); в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. У пациентов с тяжелым респираторным заболеванием, фиброзом легких и хронической обструктивной болезнью легких препарат Склимод следует применять с осторожностью.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

В клинических и пострегистрационных исследованиях отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии при применении финголимода в дозе 0,5 мг со следующей симптоматикой: интенсивная головная боль с внезапным началом, тошнота, рвота, нарушение сознания, расстройство зрения и судороги. Состояние, как правило, обратимо, но может ухудшаться, в том числе привести к ишемическому или геморрагическому инсульту. Задержка в постановке диагноза и лечении может вести к стойким неврологическим нарушениям. При подозрении на синдром обратимой задней энцефалопатии прием препарата Склимод следует прекратить.

Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами и препаратами, модифицирующими течение заболевания

Исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Склимод у пациентов, переведенных на него с терифлуномида, диметилфумарата и алетмузумаба, не проводилось. При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Склимод, следует принимать во внимание механизм

действия ранее применяемого препарата, а также учитывать период его полувыведения во избежание развития суммарного угнетающего эффекта на иммунную систему. При этом следует учитывать риск реактивации заболевания. Перед началом терапии препаратом Склимод следует получить результат общеклинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, выполненного после отмены предшествующей терапии, чтобы убедиться в прекращении ее угнетающего эффекта на иммунную систему (например, цитопении).

У пациентов, получавших ранее лечение интерфероном или глатирамера ацетатом, лечение препаратом Склимод может быть начато непосредственно после прекращения применения вышеуказанных препаратов.

Если перевод осуществляется с диметилфумарата, препарат Склимод следует начинать применять лишь после периода вымывания, достаточного для восстановления показателей крови.

Как правило, для полного выведения натализумаба требуется 2–3 месяца с момента прекращения терапии. Выведение терифлуномида из плазмы крови медленное и может занимать от нескольких месяцев до 2 лет без проведения процедуры ускоренного выведения.

Рекомендуется прибегать к процедуре ускоренной элиминации, описанной в инструкции по медицинскому применению терифлуномида. В отсутствие этой процедуры период вымывания должен быть не менее 3,5 месяцев. При переводе пациентов с натализумаба или терифлуномида на препарат Склимод следует соблюдать осторожность и учитывать возможность дополнительного действия на иммунную систему.

Алемтузумаб оказывает глубокое и продолжительное иммуносупрессивное действие. Поскольку фактическая длительность подобного действия неизвестна, применение препарата Склимод после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для конкретного пациента.

Решение о длительном применении кортикостероидов в качестве сопутствующих препаратов следует принимать после тщательной оценки.

Одновременное применение мощных индукторов изоферментов CYP450

При применении финголимода одновременно с мощными индукторами изоферментов CYP450 следует соблюдать осторожность. Одновременное применение зверобоя не рекомендуется.

Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших препарат, отмечено развитие базальноклеточной карциномы и других новообразований кожи, включая злокачественную меланому, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, карциному из клеток Меркеля. Следует сохранять настороженность в отношении новообразований кожи, а в начале лечения рекомендуется провести медицинское обследование с осмотром кожных покровов. В последующем такое обследование рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев по усмотрению лечащего врача. При обнаружении поражений, вызывающих подозрения, пациента следует направить к дерматологу.

Принимая во внимание риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентов, получающих финголимод, следует предупредить о необходимости использования средств защиты от УФ-излучения. На фоне применения финголимода пациенты не должны получать фототерапию с использованием УФ-В излучения или фотохимиотерапию PUVA.

Лимфомы

В клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения финголимода наблюдались случаи развития лимфомы. Описанные случаи были гетерогенными по своей природе, в основном встречалась неходжкинская лимфома, включая В-клеточные и Т - клеточные лимфомы. Имели место случаи Т-клеточной лимфомы кожи (грибовидной гранулемы).

Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Склимод

В пострегистрационном периоде отмечались случаи тяжелого обострения заболевания у пациентов, прекративших применять финголимод. Как правило, ухудшение состояния происходило в течение 12 недель, но также были отмечены случаи ухудшения в течение 24 и более недель после отмены терапии препаратом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при отмене терапии препаратом Склимод. Если необходима отмена препарата, пациентов следует наблюдать на предмет развития соответствующих симптомов и признаков и проводить необходимое лечение.

Опухолеподобные очаги демиелинизации

В пострегистрационном периоде выявлены редкие случаи формирования опухолеподобных очагов демиелинизации, связанных с обострением РС. В случае тяжелого обострения следует провести МРТ для исключения опухолеподобных очагов. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Склимод индивидуально, принимая во внимание пользу и риски у конкретного пациента.

Прекращение лечения финголимодом

После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для вывода финголимода из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения

препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 месяца после последнего применения препарата Склимод, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1–2 месяцев после прекращения приема препарата Склимод возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

Беременность, риск для плода и контрацепция

В связи с потенциальным серьезным риском для плода необходимо исключить беременность у женщин, обладающих репродуктивным потенциалом, перед началом приема препарата Склимод. Медицинскому специалисту следует объяснить риски негативного воздействия препарата на плод.

Во время терапии препаратом Склимод следует избегать наступления беременности и применять эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода терапии и в течение 2 месяцев после прекращения терапии. В случае если беременность наступила во время терапии препаратом Склимод, то необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата Склимод, принимая во внимание результаты индивидуальной оценки пользы и рисков как для матери, так и для плода (см. раздел 4.6., а также раздел 4.4., подраздел «Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Склимод»).

Вспомогательные вещества

Пропиленгликоль

Препарат Склимод содержит пропиленгликоль в количестве менее 200 мг/кг, то есть, по сути, не содержит пропиленгликоль и не может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя.

Этанол

Препарат Склимод содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на разовую дозу 0,5 мг, то есть, по сути, не содержит этанола.

Дети и подростки

Возраст от 10 до 18 лет

Перед началом применения препарата Склимод следует провести все вакцинации, рекомендованные местным календарем прививок.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммунодепрессанты

Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, не следует применять финголимод вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами или иммуномодуляторами.

Следует соблюдать осторожность при переводе на финголимод пациентов, которые ранее получали препараты длительного действия, оказывающие эффекты на иммунную систему, такие как натализумаб, терифлуномид или митоксантрон. В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов, не отмечалось повышения частоты инфекций.

Вакцинация

Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимомом вакцинация может быть менее эффективной. Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может повышать риск развития инфекций, при применении препарата, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимомом не следует проводить иммунизацию живыми аттенуированными вакцинами.

Вещества, вызывающие брадикардию

Применение финголимода в комбинации с атенололом и дилтиаземом изучено. В исследовании взаимодействий у здоровых добровольцев при применении финголимода с атенололом отмечалось дополнительное снижение ЧСС на 15% в начале применения финголимода. У пациентов, получавших финголимод вместе с дилтиаземом, такого эффекта не наблюдалось. Терапию финголимомом не следует начинать у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы или другие препараты, которые могут снижать ЧСС, такие как антиаритмические средства класса Ia или III, антагонисты кальциевых каналов (таких как верапамил или дилтиазем), ивабрадин, дигоксин, ингибиторы холинэстеразы или пилокарпин, в связи с риском дополнительного угнетающего действия на ЧСС. Если у таких пациентов предполагается лечение препаратом Склимод, необходима консультация кардиолога относительно возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или проведение соответствующего наблюдения (продленное наблюдение в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня).

Фармакокинетические эффекты других препаратов на финголимод

Финголимод метаболизируется в основном с участием изофермента CYP4F2. В его метаболизме могут принимать участие и другие изоферменты цитохрома, например CYP3A4, в особенности если имеет место его выраженная индукция.

Не ожидается влияния мощных ингибиторов белков-переносчиков на фармакокинетику финголимода. Одновременное применение финголимода с кетоконазолом приводило к увеличению в 1,7 раза экспозиции (AUC) финголимода и финголимода фосфата за счет

ингибирования изофермента CYP4F2. Следует соблюдать осторожность при применении финголимода одновременно с препаратами, способными ингибировать CYP3A4 (ингибиторы протеаз, противогрибковые средства группы азолов, некоторые макролиды, такие как кларитромицин или телитромицин).

Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки в равновесном состоянии и 2 мг финголимода однократно оказывало слабое влияние на AUC финголимода и финголимода фосфата, с уменьшением данного показателя приблизительно на 40 %.

Примерно в той же степени AUC финголимода и его метаболита могут снижать и другие индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, эфавиренз и зверобой. Поскольку при этом может снижаться эффективность финголимода, одновременно применять эти препараты следует с осторожностью. Одновременно применять зверобой, однако, не рекомендуется.

Фармакокинетические эффекты финголимода на другие препараты

Взаимодействие финголимода с веществами, клиренс которых обусловлен главным образом изоферментами цитохрома P450, или с субстратами основных транспортных белков представляется маловероятным.

Фармакокинетика финголимода и циклоспорина в случае одновременного применения не менялась. Таким образом, не ожидается изменения фармакокинетики препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, под влиянием финголимода.

Одновременное применение финголимода и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) не приводит к изменению экспозиции пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований взаимодействия с пероральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния финголимода на их экспозицию.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, контрацепция у женщин

Перед началом применения препарата Склимод следует получить отрицательный результат теста на беременность и проинформировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о серьезном риске для плода и о необходимости применения эффективной контрацепции в течение всего времени применения препарата и около 2 месяцев после окончания лечения, что обусловлено длительным периодом выведения препарата и сохраняющимся риском для плода.

Беременность

Имеющиеся пострегистрационные данные и сведения из регистра случаев беременности позволяют предполагать, что лечение финголимодом связано с увеличением распространенности серьезных врожденных аномалий развития по сравнению с общей популяцией.

На протяжении всего времени применения препарата следует применять надежные методы контрацепции и избегать наступления беременности. В случае если беременность диагностирована во время применения препарата необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата, принимая во внимание результаты индивидуальной оценки пользы и рисков как для матери, так и для плода. Следует предоставить медицинское заключение о рисках негативного воздействия препарата на плод, а также провести контрольное обследование (например, ультразвуковое исследование). Также необходимо принимать во внимание риск тяжелого обострения заболевания у женщин, прекративших прием финголимода в связи с наступлением беременности или в связи с планируемой беременностью, поэтому пациенты должны обсудить с лечащим врачом альтернативные варианты лечения.

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, в частности незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того, известно, что рецептор, на который действует финголимод (рецептор сфингозин-1-фосфата), участвует в формировании сосудов в эмбриогенезе. Данные по применению финголимода у беременных ограничены. Женщинам, планирующим беременность, следует прекратить прием препарата за 2 месяца до зачатия.

При проспективной оценке более 600 случаев беременности, завершившихся живорождением, мертворождением или прерыванием беременности вследствие аномалий развития плода в результате воздействия финголимода на мать в период гестации, зарегистрированных в пострегистрационном периоде, доля крупных врожденных аномалий развития составила приблизительно 5%. Распространенность крупных врожденных аномалий развития в общей популяции составляет от 2 до 4%. Паттерн аномалий развития, зарегистрированных на фоне лечения финголимодом, аналогичен таковому в общей популяции, при этом частыми серьезными аномалиями развития являются:

- врожденные пороки сердца, например дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрада Фалло;
- аномалии почек;
- аномалии костно-мышечной системы.

Сведения о кластеризации специфических аномалий строения, связанных с лечением финголимодом, отсутствуют.

Данные о влиянии финголимоды на сократительную деятельность матки и роды отсутствуют.

Лактация

Финголимод проникает в молоко лактирующих животных. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных реакций (НР) у младенцев, получающих грудное молоко, женщинам, принимающим финголимод, следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные доклинических исследований не свидетельствуют о повышенном риске снижения фертильности на фоне применения финголимоды.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Склимод возникают такие нежелательные явления как головокружение и сонливость, не следует управлять транспортными средствами или механизмами до полного исчезновения данных побочных эффектов. Необходим контроль состояния пациента в первые 6 часов после первого приема препарата перед началом управления транспортными средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности применения финголимоды получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с рецидивирующим РРС. Общее число пациентов, получавших финголимод в дозах 0,5 мг или 1,25 мг, составило 2431. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2301 (FREEDOMS) было включено 854 взрослых пациента, получавших финголимод, и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнее плацебо-контролируемое клиническое исследование D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголимод, и 355 взрослых пациентов, получавших плацебо. В объединенных данных этих двух исследований при применении финголимоды в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные НР: инфекции, макулярный отек и преходящая АВ-блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота $\geq 10\%$) при применении препарата

в дозе 0,5 мг наблюдались грипп, синусит, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов и кашель. Самой частой причиной прекращения терапии препаратом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2,2%).

НР в однолетнем исследовании D2302 (TRANSFORMS), включившем 849 взрослых пациентов, получавших финголимод (в группе сравнения применяли интерферон бета-1а), как правило, были сходны с плацебо-контролируемыми исследованиями с учетом различий в продолжительности исследования.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены НР, выявленные в результате клинических исследований. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (Системно – органная классификация)	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	
грипп, синусит	очень часто
инфекции, вызванные вирусом герпеса; бронхит, отрубевидный лишай	часто
пневмония	нечасто
прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) **, криптококковые инфекции **	частота неизвестна
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
базальноклеточная карцинома	часто
злокачественная меланома ****	нечасто
лимфома ***, плоскоклеточная карцинома ****	редко
саркома Капоши ****	очень редко
карцинома из клеток Меркеля ***	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	

лимфопения, лейкопения	часто
тромбоцитопения	нечасто
периферические отеки ***	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек на этапе начала лечения ** , аутоиммунная гемолитическая анемия ***	частота неизвестна
<i>Психические нарушения</i>	
депрессия	часто
депрессивное настроение	нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
головная боль	очень часто
головокружение, мигрень	часто
судорожные приступы	нечасто
синдром обратимой задней энцефалопатии *	редко
тяжелое ухудшение заболевания после отмены препарата	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
нечеткость зрения	часто
макулярный отек	нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
брадикардия, АВ-блокада	часто
инверсия зубца Т ***	очень редко
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
повышение АД	часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
кашель	очень часто
одышка	часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
диарея	очень часто

тошнота ***	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
поражение печени ***	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
экзема, алопеция, кожный зуд	часто
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
боль в спине	очень часто
миалгия, артралгия	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	
астения	часто
Лабораторные и инструментальные данные	
повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, ГГТ (гамма-глутамилтрансферазы), АСТ)	очень часто
повышение концентрации триглицеридов крови	часто
нейтропения	нечасто
снижение массы тела.	частота неизвестна

* НР не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод во всех клинических исследованиях.

** ПМЛ и криптококковые инфекции (включая криптококковый менингит) отмечались в пострегистрационном периоде.

*** НР, зарегистрированные из спонтанных сообщений и литературы.

**** Категория частоты встречаемости и оценка рисков основана из расчета на >24 000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

При применении препарата в клинических исследованиях в дозе 0,5 мг у пациентов с РС общая частота инфекций (65,1%) была сходной с таковой в группе плацебо. Однако у пациентов, получавших финголимод, чаще отмечались инфекции нижних отделов дыхательной системы, в первую очередь бронхит, и в меньшей степени инфекции, вызванные вирусом герпеса, и пневмония.

При лечении финголимодом в дозе 0,5 мг были зарегистрированы несколько случаев диссеминированного герпеса, включая случаи со смертельным исходом.

Случаи инфекции ВПЧ, включая папиллому, дисплазию и ВПЧ-ассоциированный рак, наблюдались в пострегистрационном периоде применения препарата (см. раздел 4.4.).

В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития оппортунистических инфекций, вызванных вирусами (например, вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*, *HSV*) или вирус опоясывающего герпеса (*Varicella zoster virus*, *VZV*), которые могут привести к менингиту/энцефалиту), вирус, вызывающий развитие ПМЛ (*John Cunningham virus*, *JCV*)), грибками (например, криптококками, вызывающими криптококковый менингит) или бактериями (например, атипичные микобактерии), в том числе с летальным исходом.

Макулярный отек

В клинических исследованиях у пациентов с РС частота отека макулы при применении препарата в дозе 0,5 мг составляла 0,5 %, а при применении в более высокой дозе 1,25 мг – 1,1 %. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдалось в течение 3 – 4 месяцев после начала лечения. В ряде случаев наблюдался отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом обследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождался нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения препаратом в большинстве случаев происходило уменьшение выраженности или спонтанное разрешение данного состояния. Риск повторного возникновения после возобновления терапии не изучен.

Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита (17 % среди пациентов с увеитом в анамнезе и 0,6 % без такового). Применение финголимода не изучали у пациентов с РС и сахарным диабетом, который характеризуется высоким риском развития макулярного отека. В клинических исследованиях у пациентов с трансплантацией почки, куда были также включены пациенты с сахарным диабетом, применение препарата в дозах 2,5 мг и 5 мг приводило к повышению частоты развития макулярного отека в 2 раза.

Брадикардия

В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзитное снижение ЧСС и замедление атриовентрикулярной проводимости, при этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение 6 ч после приема препарата в дозе 0,5 мг (среднее снижение на 12–13 ударов в минуту). ЧСС менее 40 ударов в минуту у взрослых и менее 50 ударов в минуту у детей при применении препарата в дозе 0,5 мг отмечалась редко. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Как правило, брадикардия протекала бессимптомно, однако у некоторых пациентов развивались симптомы слабой и средней степени, включая артериальную гипотензию, головокружение, повышенную утомляемость

и/или ощущение сердцебиения. Перечисленные симптомы разрешались в течение 24 ч после начала лечения.

В клинических исследованиях у пациентов с РС в начале терапии АВ-блокада I степени (удлинение интервала PR на ЭКГ) наблюдалась у 4,7% пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, у 2,8% пациентов, получавших интерферон бета-1a и у 1,6% в группе плацебо. АВ-блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2% взрослых пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг. В пострегистрационном периоде отмечены случаи преходящей, самопроизвольно разрешающейся полной АВ-блокады в течение первых 6 ч после применения первой дозы финголимода. Симптомы разрешались самопроизвольно. Нарушения проводимости, наблюдаемые как в клинических исследованиях, так и в пострегистрационном периоде, как правило, были транзиторными, бессимптомными и разрешались в течение первых 24 ч после начала лечения. У одного пациента с асимптоматической АВ-блокадой II степени типа Мобитц I применили изопреналин, однако большинству пациентов медицинского вмешательства не требовалось.

В пострегистрационном периоде описаны изолированные отсроченные случаи преходящей асистолии и необъяснимой внезапной смерти в течение 24 ч после первого приема препарата на фоне одновременного применения других лекарственных препаратов и/или сопутствующей патологии, однако связь между приемом финголимода и данными событиями не доказана.

Артериальное давление

В клинических исследованиях при применении препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РС отмечалось небольшое повышение систолического АД в среднем на 3 мм рт. ст., диастолического АД – на 1 мм рт. ст. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 1 месяц после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,5% пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг (в группе плацебо у 3,3% пациентов). По данным пострегистрационных наблюдений случаи повышения АД отмечались в течение первого месяца лечения и в первый день применения препарата, при этом в некоторых случаях требовалось применение гипотензивных препаратов или прерывание лечения финголиментом.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях у взрослых пациентов с РС, получавших лечение финголиментом, отмечалось повышение активности «печеночных» ферментов. При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0% случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ $\geq 3 \times \text{ВГН}$ и в 1,8% случаев – $\geq 5 \times \text{ВГН}$. У некоторых пациентов при возобновлении терапии отмечалось повторное повышение активности «печеночных»

трансаминаз, что подтверждает связь с препаратом. В клинических исследованиях повышение активности аминотрансфераз могло возникать в любое время в ходе лечения, однако в большинстве случаев оно возникало в первые 12 месяцев.

Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходила приблизительно через 2 месяца после прекращения приема препарата. У небольшого числа пациентов с повышенной активностью АЛТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$ (10 в группе 1,25 мг, 2 в группе 0,5 мг), продолжавших лечение препаратом, нормализация активности АЛТ произошла приблизительно в течение 5 месяцев терапии.

Неврологические нарушения

Имеются сообщения о редких случаях поражения нервной системы у взрослых пациентов, получающих финголимод в высоких дозах (1,25 мг или 5,0 мг), включая развитие ишемических и геморрагических инсультов и атипичных неврологических расстройств, таких как острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)-подобные состояния.

Нарушения со стороны сосудов

При лечении финголимодом в дозе 1,25 мг редко отмечались окклюзии периферических артерий.

Дыхательная система

В клиническом исследовании через 1 месяц применения препарата отмечалось незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. К 24 месяцу снижение предполагаемого ОФВ₁ в процентном отношении от изначального показателя составило 2,7 % при применении финголимодом в дозе 0,5 мг и 1,2 % в группе плацебо, после отмены терапии данное различие нивелировалось. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимодом в дозе 0,5 мг составило 3,3 % в сравнении с 2,7 % в группе плацебо.

Судорожные приступы

При применении финголимодом в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи развития судорожных приступов, включая эпилептический статус, у взрослых. В клинических исследованиях у взрослых частота судорожных приступов была 0,9 % у пациентов, получавших финголимод, против 0,3% в группе плацебо. Неизвестно, связаны ли эти явления только с течением РС, или только с финголимодом, или с их сочетанием.

Лимфомы

По данным клинических и пострегистрационных исследований, у пациентов, получавших финголимод, отмечалось развитие различных типов лимфом, в том числе смертельный

случай В-клеточной лимфомы, положительной по вирусу Эпштейна-Барр. Частота лимфом (В- и Т-клеточной) в клинических исследованиях была выше, чем ожидается в общей популяции. В пострегистрационном периоде также были зарегистрированы отдельные случаи кожной Т-клеточной лимфомы (грибовидная гранулема).

Гемофагоцитарный синдром

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение финголимодом, отмечены очень редкие случаи развития гемофагоцитарного синдрома с летальным исходом, связанные с инфекционным заболеванием. Гемофагоцитарный синдром – состояние, ассоциированное с инфекционными заболеваниями, иммуносупрессией и рядом аутоиммунных заболеваний.

Дети

Пациенты старше 10 лет

В контролируемых клинических исследованиях у детей и подростков (10–18 лет) при применении препарата в дозе 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки общий профиль безопасности был сопоставим с таковым у взрослых пациентов.

В исследовании у детей судорожные приступы зарегистрированы у 5,6% пациентов, получавших финголимод, и у 0,9% пациентов, получавших интерферон бета-1а.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Здоровые добровольцы удовлетворительно перенесли однократный прием препарата в дозе 40 мг (доза в 80 раз, превышающая суточную рекомендуемую), при этом у 5 из 6 добровольцев было отмечено ощущение легкого стеснения или чувство дискомфорта в грудной клетке, что клинически соответствовало небольшой выраженности реактивности дыхательных путей.

В начале применения финголимода может вызывать развитие брадикардии. Снижение ЧСС обычно наблюдается в течение одного часа после первого применения и происходит наиболее резко в течение 6 ч. Отрицательный хронотропный эффект финголимода сохраняется и после 6 ч, однако в последующие дни лечения он постепенно ослабевает. Имеются сообщения о замедлении атриовентрикулярного проведения и отдельные сообщения о преходящих случаях полной АВ-блокады со спонтанным разрешением.

Лечение

В случае передозировки при приеме первой дозы финголимода необходимо осуществлять наблюдение пациента в течение минимум 6 часов, включающее ЭКГ-мониторинг (в реальном времени) и ежечасное измерение ЧСС и АД. Если через 6 часов после первого приема ЧСС составляет <45 уд/мин у взрослых, или <55 уд/мин у детей старше 12 лет, или <60 уд/мин у детей от 10 до 12 лет, или проявились ЭКГ-признаки II и выше степеней АВ-блокады, или QT-интервал составил ≥ 500 мс, то следует продлить мониторинг по крайней мере до следующего утра или до тех пор, пока нарушения не разрешатся. При возникновении АВ-блокады III степени в любое время суток также необходимо обеспечить наблюдение по крайней мере до следующего утра.

Финголимода не удаляется из организма посредством диализа и плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AA27.

Механизм действия

Финголимода модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимода метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимода фосфата. В наномолярных концентрациях финголимода фосфат связывается с S1P-рецепторами на поверхности лимфоцитов, быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер и связывается с S1P-рецепторами на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимода фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению

лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов. Перераспределение лимфоцитов приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

Исследования на животных и эксперименты *in vitro* показывают, что эффекты финголимода также могут быть обусловлены его взаимодействием с S1P-рецепторами на нервных клетках.

Фармакодинамические эффекты

В течение 4–6 часов после первого приема препарата в дозе 0,5 мг количество лимфоцитов в крови снижается приблизительно до 75% от исходного значения. При длительном ежедневном применении препарата количество лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2-х недель, достигая минимального показателя 500 клеток/мкл или приблизительно 30% от исходного значения. У 18% пациентов отмечалось по крайней мере однократное снижение количества лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При регулярном приеме препарата сниженное количество лимфоцитов сохранялось. Большинство Т- и В-лимфоцитов периодически проходит через лимфоидные органы, и именно эти клетки являются главной мишенью для действия финголимода. Однако около 15–20% Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками памяти и играющими важную роль в периферическом иммунном контроле, не проходят через лимфоидные органы и не подвержены воздействию финголимода. В течение нескольких дней после прекращения приема препарата в крови отмечается повышение количества лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 месяца после прекращения лечения. Постоянный прием финголимода приводит к небольшому снижению количества нейтрофилов, приблизительно до 80% от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимода.

В начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечается транзиторное снижение ЧСС (частоты сердечных сокращений) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдается в течение 6 часов после приема препарата, а 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата.

Снижение ЧСС, вызванное финголимодом, может быть купировано применением атропина или изопrenalина. Показано, что сальметерол, применяемый ингаляционным путем, также вызывает умеренный положительный хронотропный эффект.

В начале применения финголимода отмечается увеличение числа предсердных экстрасистол, не сопровождающееся увеличением частоты фибрилляции/трепетания

предсердий, желудочковой аритмией или эктопией. Не отмечено влияния финголимода на уменьшение сердечного выброса.

Автономные функции сердца, в том числе циркадианная вариабельность ЧСС и реакция на физическую нагрузку, не изменяются под влиянием финголимода.

Однократное и многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг или 1,25 мг в течение двух недель не ассоциировалось с определяемым увеличением сопротивляемости дыхательных путей по значению ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% от ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких). Отмечалось, однако, дозозависимое увеличение сопротивляемости дыхательных путей при однократном применении финголимода в дозе ≥ 5 мг, превышающей рекомендованную в 10 раз. Многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг, 1,25 мг или 5 мг не ассоциируется с уменьшением оксигенации, уменьшением сатурации кислорода при физической нагрузке или увеличением реактивности дыхательных путей к метахолину. У пациентов, получавших финголигод, отмечался нормальный бронходилатационный ответ на применение ингаляционных бета-агонистов.

При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС, средний балл по шкале инвалидности EDSS 2,0) финголигод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений болезни на 54%. При приеме препарата у 70% пациентов отмечалась стабильная ремиссия в течение 2-х лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголигод достоверно снижал риск прогрессирования нетрудоспособности. При применении препарата достоверно увеличивалось время до наступления 3-месячного и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты МРТ головного мозга пациентов с РРС на фоне лечения финголигодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

5.2. Фармакокинетические свойства

Данные по фармакокинетике финголимода были получены у здоровых добровольцев, у реципиентов почки и у пациентов с рассеянным склерозом.

Фармакологически активным метаболитом является финголимода фосфат.

Абсорбция

При приеме внутрь всасывается $>85\%$ дозы. Всасывание финголимода происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови, $t_{\max}$, 12–16 ч).

Кажущаяся абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 месяцев регулярного приема препарата (1 раз в сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема.

Прием пищи не влияет на максимальную концентрацию ($C_{\max}$) или экспозицию (AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») финголимода. $C_{\max}$ финголимода фосфата незначительно снижалась (на 34%), а AUC не менялась. По этой причине финголимод можно применять вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови 86%). Финголимода фосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимода фосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%).

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200 ± 260 л). Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимода фосфата) в семенной жидкости было в 10 000 раз меньше принятой дозы (0,5 мг).

Биотрансформация

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимода фосфата и за счет окислительной биотрансформации, главным образом изоферментом CYP4F2 и, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполярных аналогов финголимодцерамида. Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23,3%), финголимода фосфат (10,3%), неактивные метаболиты (M3 – кислый карбоксильный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом M29 (8,9%) и M30 (7,3%)).

Элиминация

Плазменный клиренс финголимода $6,3 \pm 2,3$ л/ч, средний кажущийся период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 6–9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголимода фосфата в

плазме крови в терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному периоду полувыведения.

После приема внутрь около 81% дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов. Неизмененные финголимод и финголимода фосфат не выводятся почками, но обнаруживаются в кале (количество каждого <2,5% от дозы). В течение 1 месяца выводится около 89% дозы препарата.

Линейность

Концентрации финголимода и финголимода фосфата увеличиваются пропорционально дозе после многократного применения 0,5 мг или 1,25 мг 1 раз в сутки.

У пациентов детского возраста концентрации финголимода фосфата увеличивается пропорционально дозе после многократного применения 0,25 мг или 0,5 мг 1 раз в сутки.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек (от легкой до тяжелой степени) не оказывают влияния на фармакокинетику финголимода и финголимода фосфата.

Печеночная недостаточность

Однократное применение финголимода в дозе 1 мг или 5 мг у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней (класс А, В и С по классификации Чайлд-Пью) приводит к повышению AUC финголимода на 12%, 44% и 103% соответственно, при этом влияния на C_{max} не отмечено. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) C_{max} финголимода фосфата снижалась на 22%, при этом значение AUC существенно не изменялось. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней фармакокинетика финголимода фосфата не оценивалась.

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени период полувыведения остается неизменным, с нарушением средней и тяжелой степени – увеличивается примерно на 50%.

Финголимод не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени финголимод следует начинать применять с осторожностью.

Лица пожилого возраста

Клинический опыт применения финголимода у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен. У пациентов в возрасте 65 лет и старше финголимод следует применять с осторожностью.

Пол и этническая принадлежность

Пол и этническая принадлежность не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику финголимода и финголимода фосфата.

Дети

Пациенты младше 18 лет

Равновесная концентрация финголимода фосфата схожа у взрослых и детей старше 10 лет. Безопасность и эффективность применения финголимода у пациентов младше 10 лет не изучена.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

целлюлоза

титана диоксид

магния стеарат

Оболочка капсулы: желатин, вода, натрия лаурилсульфат, титана диоксид, краситель железа оксид желтый

Чернила черные «TekPrint™ SW-9008» для нанесения надписи на капсуле: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, краситель железа оксид черный, калия гидроксид, вода

Чернила синие «TekPrint™ SB-6018» для нанесения надписи на капсуле:

шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, краситель «FD&C синий № 2, алюминиевый лак»

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед»

По 10 капсул в блистер Алюминий-ПВХ/ПВДХ.

По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

При производстве, фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковки (блистера) вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Эл. почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Склимод доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>