

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Модена**

**Регистрационный номер:** ЛП-004512 от 27.10.2017

**Торговое наименование препарата:** Модена

**Международное непатентованное наименование лекарственного препарата:**

Финголимонд

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

*Одна капсула содержит:*

*действующее вещество:*

финголимонда гидрохлорид 0,56 мг

соответствует финголимонду основания 0,5 мг;

*вспомогательные вещества:* маннитол 142,44 мг, повидон К25 (коллоидон 25) 5,0 мг, натрия стеарил фумарат 2,0 мг.

*Состав твердых желатиновых капсул:* корпус капсулы – титана диоксид 2,0000 %, желатин – до 100 %; крышечка капсулы – титана диоксид 2,0000 %, желатин – до 100 %.

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы №3, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Средство для лечения рассеянного склероза

**Код АТХ:** L04AA27

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

Финголимонд модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимонд метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимондфосфата. В наномолярных концентрациях финголимондфосфат связывается с S1P-рецепторами 1, 3 и 4 типов на поверхности лимфоцитов и быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер, связываясь с S1P-рецепторами 1, 3 и 5 типов на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимондфосфат 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 т.ч. воспалительными клетками Th17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

В течение 4-6 часов после однократного 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 снижение количества лимфоцитов сохранялось. Поскольку большинство Т- и В-лимфоцитов постоянно проходят через лимфоидные органы, влияние финголимонда на эти клетки выражено в наибольшей степени. 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 финголимонда.

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 финголимонда приводит к небольшому снижению количества нейтрофилов приблизительно до 80% от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимонда.

В клинических исследованиях в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзитное снижение ЧСС (частоты сердечных сокращений) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдается в течение 6 часов после приема препарата (среднее снижение на 12-13 ударов в минуту), и 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярного применения препарата. Автономные функции сердца, в т.ч. циркадианная вариабельность ЧСС и реакция на физическую нагрузку не изменяются под влиянием финголимонда. В начале применения финголимонда отмечается увеличение числа предсердных экстрасистол, не сопровождающееся увеличением частоты фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой аритмии или эктопий. Не отмечено влияния финголимонда на уменьшение сердечного выброса. Снижение ЧСС, вызванное финголимондом, может быть купировано применением атропина, изопреналина или сальметерола. Однократное и многократное применение финголимонда в дозах 0,5 мг и 1,25 мг в течение двух недель не ассоциировалось с определяемым увеличением сопротивляемости дыхательных путей по значению ОФВ1 и средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% от ФЖЕЛ. Отмечалось, однако, дозозависимое увеличение сопротивляемости дыхательных путей при однократном применении финголимонда в дозе более 5 мг, превышающей рекомендованную более чем в 10 раз. Многократное применение финголимонда 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 финголимонд, отмечался нормальный бронходилатационный ответ на применение ингаляционных бета-агонистов.

При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (средний балл по шкале инвалидности EDSS 2.0) финголимонд 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). Финголимод 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 магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

#### **Фармакокинетика**

Фармакологически активным метаболитом является (S)-энантиомер финголимодфосфата.

#### *Всасывание*

При приеме внутрь всасывается  $\geq 85\%$  дозы. Всасывание финголимодфосфата происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови,  $t_{max}$  12-16 ч). 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 финголимодфосфата приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. После многократного приема 0,5 мг 1 раз в сутки концентрации финголимодфосфата и финголимодфосфата повышаются, вероятно, пропорционально дозе.

Пища не влияет на максимальную концентрацию ( $C_{max}$ ) или экспозицию (AUC площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время») финголимодфосфата или финголимодфосфата.

#### *Распределение*

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимодфосфата в клетках крови 86%). Финголимодфосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимодфосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%). Связь финголимодфосфата с белками плазмы не изменяется у пациентов с нарушениями функции почек или печени. Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около  $1200 \pm 260$  л). Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавшим финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимодфосфата (или финголимодфосфата) в спинномозговой жидкости было в 10000 раз меньше принятой дозы (0,5 мг).

#### *Метаболизм*

У человека биотрансформация финголимодфосфата происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимодфосфата, и за счет окислительной биотрансформации главным образом изоферментом CYP4F2 и, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградации аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и с формированием фармакологически неактивных неполярных аналогов финголимодфосфата.

После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23,3%), финголимодфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (M3 – кислый карбоксильный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с керамидом M29 (8,9%) и M30 (7,3%).

#### *Выведение*

Плазменный клиренс финголимодфосфата  $6,3 \pm 2,3$  л/ч, средний кажущийся период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 6-9 дней. Снижение концентраций финголимодфосфата и финголимодфосфата в плазме крови в терминальной стадии происходит параллельно, что приводит к сходному периоду полувыведения.

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

#### *Фармакокинетика в отдельных случаях*

##### *Пол и этническая принадлежность*

Пол и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику финголимодфосфата.

##### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек тяжелой степени приводит к повышению  $C_{max}$  и AUC финголимодфосфата на 32% и 34%, финголимодфосфата - на 25% и 14%.

##### *Нарушение функции печени*

Однократное применение финголимодфосфата в дозе 1 или 5 мг у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степеней (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) приводит к повышению AUC финголимодфосфата на 12%, 44% и 103% соответственно. У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести период полувыведения остается неизменным, с нарушением средней и тяжелой степени - увеличивается на 49-50%. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью)  $C_{max}$  финголимодфосфата снижалась на 22%, а AUC увеличивалась на 38%. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести фармакокинетика финголимодфосфата не оценивалась.

##### *Пожилые пациенты*

Механизм выведения финголимодфосфата и результаты популяционных фармакокинетических исследований позволяют предположить, что коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется. Клинический опыт применения финголимодфосфата у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен.

##### *Пациенты младше 18 лет*

Безопасность и эффективность применения финголимодфосфата у пациентов младше 18 лет не изучена. Применение препарата не показано у пациентов младше 18 лет.

#### **Показания к применению**

Ремитирующий рассеянный склероз (РРС) - для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

#### **Противопоказания**

- Выявленный иммунодефицитный синдром.
- Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов, получающих иммуносупрессионную терапию в настоящее время или в прошлом.
- Активные фазы тяжелых инфекций, хронических инфекций (гепатиты, туберкулез).
- Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе, за исключением базально-клеточного рака кожи.
- Тяжелые поражения печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Эффективность и безопасность применения финголимоду у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

#### **С осторожностью**

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам в возрасте >65 лет (ограниченное количество данных по применению), с сахарным диабетом (риск развития макулярного отека), а также при наличии увеита в анамнезе.

#### **Брадикардия**

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма финголимод не следует применять у пациентов с АВ-блокадой 2 степени типа Мобитц II или выше, синдромом слабости синусового узла или синоатриальной блокадой. Поскольку выраженная брадикардия может плохо переноситься пациентами с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, остановкой сердца в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, финголимод не следует применять у таких пациентов. Поскольку применение финголимоду приводит к снижению частоты сердечных сокращений и, таким образом, к удлинению интервала QT, финголимод не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT (QTc >470 мс (женщины) или > 450 мс (мужчины)). При необходимости применения препарата у данной категории пациентов необходима консультация кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности возможно до утра следующего дня.

Также следует соблюдать осторожность у пациентов с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, менее 55 ударов в минуту (низкая частота ЧСС, не связанная с нарушениями функции сердца), при одновременном применении β-адреноблокаторов, с обмороком в анамнезе.

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Перед началом лечения препаратом Модена врачу следует проинформировать женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом о серьезном риске для плода и о необходимости применения эффективной контрацепции в течение 2-3 месяцев после окончания лечения, что обусловлено длительным периодом выведения препарата и сохраняющимся риском для плода.

Необходимо исключить беременность до начала лечения финголимодом. В случае если беременность диагностирована во время применения препарата, терапию необходимо отменить. Доступные данные позволяют предположить, что применение препарата у мужчин не ассоциировано с увеличением риска развития токсических эффектов в отношении плода. Согласно результатам доклинических исследований, отрицательное действие финголимоду на фертильность маловероятно.

При применении препарата в исследованиях у животных в дозе 0,1 мг/кг, что соответствует двукратному повышению экспозиции при применении у человека в рекомендованной дозе 0,5 мг, была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, особенно незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки.

Кроме того рецепторы сфингозин-1-фосфата, на которые воздействует финголимод, вовлечены в процесс формирования сосудов во время эмбриогенеза.

Хорошо контролируемые адекватные исследования применения препарата во время беременности у человека не проводились. В проспективном наблюдении более чем 300 случаев беременности, закончившихся рождением живого плода, у пациенток с рассеянным склерозом, получавших финголимод во время беременности, частота серьезных врожденных аномалий развития схожа с таковой в общей популяции. Исследования, проведенные в Канаде, крупных странах ЕС и странах Южной Америки свидетельствуют, что частота развития врожденных дефектов у детей в популяции пациентов с рассеянным склерозом соответствует аналогичному показателю в общей популяции. В США риск самостоятельного прерывания беременности и мертворождаемости в популяции пациентов с рассеянным склерозом соответствует аналогичному показателю в общей популяции.

Нет данных о влиянии финголимоду на родовую деятельность и исход родов.

В доклинических исследованиях финголимод проникал в молоко лактирующих животных. Нет данных о влиянии финголимоду на детей, получающих его с грудным молоком, а также на влияние терапии финголимодом на продукцию грудного молока у человека. Учитывая, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, а также теоретическую возможность развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, получающих грудное молоко женщин, принимающих финголимод, следует прекратить грудное вскармливание.

#### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза препарата составляет одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи. В случае пропуска приема, на следующий день препарат финголимод применяют в обычное время. Препарат предназначен для длительного лечения.

Рекомендации по замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение

финголимодом представлены в разделе «Особые указания». После приема первой дозы финголимода всем пациентам следует проводить наблюдение в течение 6 часов, включающее: измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления каждый час, а также электрокардиографию до начала лечения препаратом и через 6 часов после приема первой дозы препарата с целью как можно ранней диагностики возможных проявлений брадиаритмии. При развитии брадиаритмии на фоне начала терапии препаратом при необходимости должны быть проведены соответствующие мероприятия с целью коррекции данного нарушения, обеспечено наблюдение за пациентом вплоть до купирования данного состояния. При необходимости проведения лекарственной терапии в период мониторинга после применения первой дозы наблюдение за пациентом необходимо продлить в условиях стационара по меньшей мере до следующего утра. После применения второй дозы финголимода у таких пациентов необходимо повторить все мероприятия, как и после применения первой дозы препарата.

Дополнительное наблюдение вплоть до разрешения состояния также требуется в следующих случаях:

- если частота сердечных сокращений через 6 часов после первого приема препарата составляет <45 уд/мин или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;
- при выявлении впервые возникшей АВ-блокады 2 степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после первого приема препарата;
- если интервал QTc на ЭКГ составляет >500 мсек.

При возобновлении терапии финголимодом необходимо проведение мониторинга деятельности сердечно-сосудистой системы, как и после приема первой дозы, в случае перерыва терапии:

- хотя бы на 1 день 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.

#### *Нарушение функции печени*

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется. Лечение финголимодом пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе следует проводить с осторожностью. Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения, а затем периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз >5 ВГН требует более частого биохимического исследования сыворотки крови, включая определение уровня билирубина и щелочной фосфатазы. При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени (рвота и тошнота неизвестной этиологии, желтуха, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, темный цвет мочи) необходимо провести определение активности «печеночных» ферментов. При выявлении поражения печени лечение препаратом следует прекратить.

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

#### *Пациенты старше 65 лет*

Коррекции дозы препарата у данной категории пациентов не требуется, однако лечение следует проводить с осторожностью связи с отсутствием клинического опыта применения препарата у пациентов старше 65 лет.

#### *Сахарный диабет*

Исследований по применению финголимода у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов из-за риска развития макулярного отека, для исключения развития которого требуется регулярно проводить офтальмологический контроль.

#### *Нарушение функции почек*

Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

#### *Пациенты младше 18 лет*

Эффективность и безопасность применения финголимода у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

#### *Прекращение лечения препаратом*

При прекращении лечения препаратом необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего применения финголимода. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема финголимода возможно дополнительное угнетающее воздействие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

#### **Побочное действие**

Ниже приведены нежелательные явления, выявленные в результате трех клинических исследований у 2431 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом. При применении финголимода в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные явления (НЯ): инфекции, макулярный отек и преходящая атриовентрикулярная блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота >10%) при применении препарата в дозе 0,5 мг наблюдались головная боль, диарея, кашель, грипп, синусит, боль в спине, повышение активности «печеночных» трансаминаз. Самой частой причиной (частота более 1%) прекращения терапии препаратом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (3,8%).

Ниже представлены нежелательные явления (НЯ) в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (>1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/10000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частоты НЯ располагаются в порядке убывания степени тяжести.

*Инфекции и инвазии:* очень часто - грипп, синусит; часто - опоясывающий лишай, отрубевидный лишай, бронхит; нечасто - пневмония\*.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто - лимфопения, лейкопения.

*Нарушения психики:* часто - депрессия, нечасто - снижение настроения.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - головокружение, мигрень; редко - синдром обратимой задней энцефалопатии\*.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения, боль в глазах; нечасто - макулярный отек.

*Нарушения со стороны сердца:* часто - брадикардия, повышение артериального давления, атриовентрикулярная блокада.

*Нарушения со стороны сосудов:* повышение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - кашель, часто - одышка.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - экзема, алопеция, зуд.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто - боль в спине.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - гиперчувствительность, сыпь.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто - астения.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто - повышение активности «печеночных» ферментов (АСТ, ГГТ, АСТ); часто - повышение триглицеридов крови; нечасто - нейтропения.

\*НЯ, связь которых с приемом препарата расценивается как «вероятная».

#### *Инфекции*

При применении препарата в клинических исследованиях в рекомендуемой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки) у пациентов с РРС общая частота инфекций (65,1%) была сходной с таковой в группе плацебо. Однако у пациентов, получавших финголимод, чаще отмечались бронхит, опоясывающий лишай и пневмония. Частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, была равна 1,6%, в группе плацебо – 1,4%. Имеются данные о крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом Varicella Zoster, у пациентов, одновременно получавших длительную глюкокортикостероидную терапию (более пяти дней) с целью лечению рецидивов РРС, однако, причинно-следственной связи между лечением и летальным исходом не установлено. В клинических исследованиях при применении финголимод у пациентов с РРС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов (в течение пяти дней), не отмечалось повышения частоты инфекций по сравнению с группой плацебо. Имеются также данные о других крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом герпеса, однако, причинно-следственной связи между летальными исходами применением финголимод не установлено.

#### *Неврологические нарушения*

Имеются сообщения о редких случаях поражения нервной системы у пациентов, получающих финголимод в высоких дозах (от 1,25 мг до 5,0 мг), с развитием ишемических и геморрагических атак, а также синдрома обратимой задней энцефалопатии. Также отмечались случаи развития атипичных неврологических поражений, такие как ОДЭМ (острый диссеминированный энцефаломиелит) - подобные состояния.

#### *Нарушение со стороны сосудов*

При терапии пациентов финголимодом в дозе 1,25 мг отмечались окклюзии периферических артерий. Имеются единичные наблюдения о развитии синдрома обратимой задней энцефалопатии, а также ишемического и геморрагического инсульта при применении финголимодом в дозе 0,5 мг.

#### *Макулярный отек*

При применении препарата в рекомендуемой дозе в клинических исследованиях у пациентов с РРС частота отека макулы составляла 0,54%. 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 снижение выраженности или спонтанное разрешение отека макулы. Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита.

#### *Брадикардия*

В клинических исследованиях в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзиторное снижение числа сердечных сокращений (ЧСС) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение первых 4-5 ч. после приема препарата (среднее снижение на 8 ударов в минуту), и 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения. После второго приема препарата в дозе 0,5 мг возможно дальнейшее небольшое снижение ЧСС. Снижение ЧСС ниже 40 ударов в минуту отмечалось в редких случаях. При продолжении лечения ЧСС возвращалось к исходному значению в течение 1 месяца. У большинства пациентов брадикардия протекает бессимптомно, однако, в ряде случаев у больных наблюдались клинические проявления легкой и умеренной степени, включая головокружение, усталость и ощущение сердцебиения, которые купировались без медицинского вмешательства в течение 24 часов после начала терапии.

В начале применения препарата также наблюдалось повышение частоты преждевременных сокращений предсердий, однако частота фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковых аритмий или эктопического желудочкового ритма не возрастала. Финголимод не оказывал влияния на сердечный выброс, изменение автономных функций сердца, включая суточные колебания ЧСС, ответ на физическую нагрузку.

В клинических исследованиях в начале терапии финголимодом в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС атриовентрикулярная блокада (АВ блокада) I степени (удлинение времени проведения импульса при электрографическом исследовании, ЭКГ) наблюдалась в 4,7% (1,6% в группе плацебо). АВ блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2% больных, получавших финголимод в рекомендуемой дозе. Нарушения проводимости, как правило, были транзиторными и

бессимптомными, не требовали терапии, и проходили в течение первых 24 ч после начала лечения; у некоторых пациентов отмечались такие симптомы, как снижение артериального давления, головокружение, усталость и/или ощущение сердцебиения, которые также самостоятельно разрешались в течение 24 часов. На постмаркетинговом этапе описаны отдельные случаи полной АВ-блокады после приема первой дозы финголимода, которые носили преходящий характер и спонтанно разрешались. Хотя в большинстве случаев для купирования данных НЯ не требовалось медицинского вмешательства, в одном случае в клиническом исследовании у пациента, получавшего финголигод в рекомендуемой дозе, бессимптомная АВ блокада II степени типа Мобитц II была купирована с помощью изопреналина. Отмечены случаи асистолии и необъяснимой внезапной смерти после первого приема препарата, однако связь между приемом финголимода и данными событиями не доказана.

#### *Дыхательная система*

В клиническом исследовании после первого месяца применения препарата в дозе 0,5 мг отмечалось незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. Отмена терапии сопровождалась нормализацией показателей. Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимода в дозе 0,5 мг составило 3,3% в сравнении с 2,7% в группе плацебо.

#### *Повышение артериального давления*

В клинических исследованиях применение препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД) в среднем на 1 мм.рт.ст., повышение АД наблюдалось приблизительно через 2 месяца после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,5% пациентов, получавших финголигод в рекомендуемой дозе (3,3% в группе плацебо).

#### *Нарушение функции печени*

В клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение финголигодом отмечалось повышение активности «печеночных» трансаминаз (преимущественно, АЛТ). При рекомендуемой дозе 0,5 мг, в 8,0% случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ в >3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) и в 1,8% случаев - в >5 ВГН, по сравнению с группой плацебо, где данные показатели составили 1,9% и 0,9%, соответственно. В большинстве случаев повышение активности АЛТ наблюдается в течение первых 6-9 месяцев терапии. У некоторых пациентов повторное повышение активности АЛТ отмечалось после возобновления терапии финголигодом. Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходила приблизительно через 2 месяца после прекращения приема препарата. У небольшого количества пациентов с повышенной активностью АЛТ >5 ВГН, продолжавших лечение препаратом, нормализация активности АЛТ произошла приблизительно через 5 месяцев терапии.

#### *Лимфомы*

По данным клинических и постмаркетинговых исследований, у пациентов, получавших финголигод, отмечалось развитие лимфом как В-клеточных, так и Т-клеточных.

Частота лимфом составляет 3 случая на 10000 человеко-лет (против 1,9 случаев на 10000 человеко-лет в общей популяции).

#### *Гемофагоцитарный синдром*

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших лечение финголигодом, 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.

#### **Передозировка**

Данных о передозировке препаратом у больных с РРС нет. Здоровые добровольцы удовлетворительно переносили однократный прием препарата в дозе 40 мг (доза в 80 раз превышающая суточную рекомендуемую), при этом у 5 из 6 добровольцев была выявлена незначительная обструкция дыхательных путей, сопровождающаяся ощущением легкого стеснения в грудной клетке или чувством дискомфорта.

Финголигод не удаляется из организма посредством диализа и плазмафереза.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### *Фармакодинамическое взаимодействие*

Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при применении финголимода вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или иммуномодуляторами.

Поскольку глюкокортикостероиды обладают иммунодепрессивным действием, продолжительность лечения и их дозу при одновременном применении с финголигодом следует корректировать, основываясь на клинических данных. В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РРС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов (длительностью до пяти дней), не отмечалось повышения частоты инфекций.

Необходимо с осторожностью применять финголигод у пациентов, получавших ранее в течение длительного времени такие препараты, как натализумаб, терифлуномид или митоксантрон.

Ограничен опыт применения финголимода у пациентов, получающих сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, снижающими частоту сердечных сокращений (такими как верапамил, дилтиазем), или другими препаратами, которые могут снижать частоту сердечных сокращений (например, ивабрадином или дигоксином). Применение этих препаратов в комбинации с препаратом Модена может сопровождаться развитием выраженной брадикардии и блокады сердца. При приеме финголимода в комбинации с атенололом ЧСС дополнительно снижается на 15% (при приеме с дилтиаземом такого эффекта не наблюдается). Ввиду мощного сочетанного влияния на ЧСС, препарат Модена не рекомендуется применять у пациентов, в настоящее время получающих эти лекарственные средства. Если предполагается лечение препаратом Модена, необходима консультация кардиолога относительно возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или

проведение соответствующего мониторинга (продленное наблюдение в условиях стационара по меньшей мере до утра следующего дня после приема первой дозы препарата).

Применение препарата Модена у пациентов, получающих антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол), не изучалось. При применении антиаритмических препаратов IA и III классов у пациентов с брадикардией отмечались случаи развития пируэтной тахикардии (torsade des pointes). В связи с риском развития брадикардии в начале лечения препаратом Модена, его не следует применять одновременно с данными противоритмическими препаратами.

#### *Фармакокинетическое взаимодействие*

Финголимод первично метаболизируется с участием цитохрома P450 4F2 и, возможно, других изоферментов CYP4F. In vitro в гепатоцитах в случае значительного индуцирования изофермент CYP3A4 также может участвовать в метаболизме финголимодфосфата. В связи с вышесказанным, влияние финголимодфосфата на клиренс препаратов, метаболизирующихся с помощью основных изоферментов CYP, маловероятно. Не ожидается влияния мощных ингибиторов белков-переносчиков на распределение финголимодфосфата при их одновременном применении.

#### *Способность финголимодфосфата ингибировать метаболизм одновременно применяемых препаратов*

Исследования in vitro показали, что финголимод и финголимодфосфат почти или вовсе не способны подавлять активность изоферментов цитохрома P450 человека (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11). Таким образом, снижение клиренса препаратов, метаболизирующихся главным образом основными изоферментами цитохрома P450, в присутствии финголимодфосфата маловероятно.

#### *Способность финголимодфосфата индуцировать свой собственный метаболизм и/или метаболизм одновременно применяемых препаратов*

В исследованиях in vitro финголимод не индуцировал мРНК изоферментов цитохрома 3A4, 1A2, 4P2 и ABCB1 (P-гликопротеин), а также активность изоферментов цитохрома 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 4P2; финголимодфосфат не обладал индуцирующим действием в отношении изоферментов цитохрома. Таким образом, повышение активности различных изоферментов цитохрома P450 и ABCB1 в присутствии финголимодфосфата в терапевтических концентрациях маловероятно.

#### *Транспортные белки*

Препарат, вероятно, не нарушает всасывание и выведение из клетки лекарственных средств и других веществ, являющихся субстратами основных транспортных белков.

#### *Циклоспорин*

Фармакокинетика финголимодфосфата и циклоспорина в случае однократного или многократного применения не менялась. Таким образом, не ожидается изменения фармакокинетики препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, под влиянием финголимодфосфата.

#### *Пероральные контрацептивы*

Одновременное применение финголимодфосфата в дозе 0,5 мг в сутки и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел) не приводит к изменению экспозиции пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований воздействия с пероральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния финголимодфосфата на их экспозицию.

#### *Кетоконазол*

В случае одновременного применения кетоконазола (в дозе 200 мг 2 раза в сутки до достижения равновесного состояния) и финголимодфосфата (в дозе 5 мг однократно) отмечалось умеренное увеличение AUC финголимодфосфата (в 1,7 раза) в связи с ингибированием изофермента CYP3A4.

#### *Изопреналин, атропин, атенолол и дилтиазем*

Одновременное применение однократной дозы финголимодфосфата с изопреналином или атропином не оказывало влияния на экспозицию финголимодфосфата.

Не изменялась фармакокинетика атенолола и дилтиазема в равновесном состоянии и фармакокинетика однократной дозы финголимодфосфата при одновременном приеме с указанными препаратами.

#### *Карбамазепин*

Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки и 2 мг финголимодфосфата однократно оказывало слабое влияние на AUC финголимодфосфата, с уменьшением данного показателя приблизительно на 40%. Одновременное применение карбамазепина с финголимодфосфатом может снижать эффективность последнего.

#### *Потенциальные лекарственные взаимодействия*

В клинических исследованиях у пациентов с РРС не отмечалось значительного влияния флуоксетина и пароксетина (мощные ингибиторы изофермента CYP2D6) на концентрацию финголимодфосфата. Баклофен, габапентин, оксibuтинин, амантадин, модафинил, амитриптилин, прегабалин, глюкокортикостероиды и пероральные контрацептивы не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию ( $\leq 20\%$ ) финголимодфосфата.

#### *Вакцинация*

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

#### **Особые указания**

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. Поскольку финголимодфосфат снижает количество лимфоцитов в крови, количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки различных популяций лимфоцитов у

пациентов, получающих лечение препаратом. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения количества циркулирующих лимфоцитов). 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.

#### *Инфекции*

Необходимо отложить начало лечения препаратом у пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием в активной фазе до разрешения данного состояния. Поскольку при применении препарата возможно повышение риска развития инфекций, в т.ч. оппортунистических инфекций, во время лечения препаратом Модена у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия.

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

При развитии тяжелых инфекций на фоне терапии, лечение препаратом Модена необходимо прекратить. Возобновлять лечение препаратом Модена следует, только если польза от терапии превышает возможный риск.

В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). ПМЛ - оппортунистическое инфекционное заболевание, вызванное JC-вирусом, с возможным летальным исходом или развитием тяжелой инвалидизации. Состояние развивалось после 2-3 лет лечения препаратом, точная связь с длительностью терапии не установлена. Получены также дополнительные сообщения о развитии ПМЛ у пациентов, ранее получавших терапию натализумабом, для которого известна ассоциация с ПМЛ.

Развитие ПМЛ возможно только при инфицировании JC-вирусом. При проведении анализа на наличие JC-вируса необходимо принять во внимание, что влияние лимфопении на точность результатов тестирования на наличие антител к JC-вирусу у пациентов, получавших терапию финголимодом, не изучалось. Стоит отметить также, что отрицательный результат анализа на наличие JC-вируса не исключает возможности развития JC-инфекции в последующем. Перед применением финголимоды необходимо получить результаты МРТ за предшествующие первому применению препарата 3 месяца. При проведении плановых МРТ-исследований, частота которых определяется стандартами диагностики и контроля течения рассеянного склероза, следует сохранять настороженность в отношении данных, которые позволяют заподозрить ПМЛ. Таким образом, проведение МРТ считается приоритетным методом диагностики у пациентов с высоким риском развития ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует немедленно провести диагностическую МРТ и приостановить лечение препаратом Модена до исключения диагноза ПМЛ.

В пострегистрационном периоде отмечены случаи развития криптококкового менингита после 2-3 лет лечения препаратом, точная связь с длительностью терапии не установлена. При развитии симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. При подтверждении диагноза следует начать соответствующее лечение.

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 на 1 месяц для развития полного иммунного ответа на вакцинацию.

#### *Макулярный отек*

Поскольку на фоне терапии препаратом Модена 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. 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 РРС 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 Модена.

При выявлении нарушений зрения на фоне терапии препаратом, необходимо провести осмотр глазного дна, особенно макулярной области. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. Возобновление терапии препаратом после развития отека макулы не изучено. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии препаратом Модена не изучался. Возобновлять лечение препаратом Модена следует, только если польза от терапии превышает возможный риск для пациента.

#### *Сахарный диабет*

Исследований по применению препарата Модена у пациентов с сахарным диабетом не проводилось. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов из-за риска развития макулярного отека, для исключения развития которого требуется регулярно проводить офтальмологический контроль.

#### *Брадикардия*

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма сердца препарат Модена не следует применять у пациентов с АВ-блокадой 2 степени типа Мобитц II или выше, синдромом слабости синусового узла или синоатриальной блокадой. Поскольку переносимость выраженной брадикардии может быть снижена у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, остановкой сердца в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемым повышением АД или тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, препарат Модена не следует применять у таких пациентов. Поскольку применение препарата Модена приводит к снижению ЧСС и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Модена не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT (QTc > 470 мс (женщины) или > 450 мс



(мужчины)). При необходимости применения препарата у пациентов данной категории следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, возможно до утра следующего дня.

После приема первой дозы препарата Модена рекомендовано наблюдение пациентов в течение 6 часов, включающее измерение ЧСС и АД каждый час, для исключения проявлений брадиаритмии. Всем пациентам следует провести ЭКГ-исследование до начала приема препарата и в течение 6-часового периода. При развитии брадиаритмии на фоне терапии препаратом при необходимости следует начать соответствующие мероприятия, обеспечить наблюдение пациента вплоть до купирования данного нарушения. При необходимости лекарственной терапии в период мониторинга после первой дозы необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня, и повторить обследование после приема второй дозы препарата Модена.

Дополнительное наблюдение также требуется в следующих случаях:

- если ЧСС через 6 часов после приема препарата составляет  $<45$  уд/мин, или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;
- при впервые возникшей АВ-блокаде 2 степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после приема препарата;
- если интервал QTc по ЭКГ составляет  $\geq 500$  мсек.

При возобновлении терапии препаратом Модена необходимо проведение мониторинга деятельности сердечно-сосудистой системы, как и после приема первой дозы, в случае перерыва терапии:

- хотя бы на 1 день 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.

Целесообразно избегать применения препарата Модена у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в частности гипокалиемией, гипомагниемией или врожденным удлинением интервала QT.

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

#### *Интервал QT*

При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг в равновесном состоянии отмечалось удлинение интервала QTcI (корректированный интервал QT по частоте пульса на основе данных конкретного пациента) до верхней границы 90% ДИ  $\leq 13,0$  мс. Не выявлено зависимости возникновения удлинения интервала QTcI от дозы препарата и длительности терапии. Следует избегать применения препаратов, удлиняющих интервал QTc, у пациентов с гипокалиемией или врожденным удлинением интервала QT.

#### *Синдром обратимой задней энцефалопатии*

В клинических и пострегистрационных исследованиях отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии при применении препарата Модена в дозе 0,5 мг со следующей симптоматикой: интенсивная головная боль с внезапным началом, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, нарушением сознания, расстройством зрения и судорогами. Состояние, как правило, обратимо, но может привести к ишемическому или геморрагическому инсульту, поэтому запоздалая диагностика и отсрочка начала коррекции состояния может привести к неврологическим последствиям. При подозрении на синдром обратимой задней энцефалопатии прием препарата Модена следует прекратить.

#### *Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами и препаратами, модифицирующими течение заболевания*

При замене терапии другими препаратами, модифицирующими течение заболевания, на лечение препаратом Модена 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 Модена 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).

#### *Интерферон-бета и глатирамера ацетат*

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

#### *Натализумаб и терифлуноמיד*

В связи с длительным периодом полувыведения натализумаба и терифлуномида следует соблюдать осторожность при смене терапии данными препаратами на лечение препаратом Модена из-за риска развития суммарного угнетающего воздействия на иммунную систему. Перед началом применения препарата Модена после окончания терапии натализумабом или терифлуномидом требуется проведение тщательной индивидуальной оценки состояния каждого пациента.

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

#### *Алемтузумаб*

В связи с механизмом действия алемтузумаба и его иммунодепрессивным эффектом, применение препарата Модена после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для конкретного пациента.

#### *Прекращение лечения финголимодом*

После отмены лечения финголимодом необходим 6-недельный интервал без лечения для выведения финголимода из кровотока. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов

происходит через 1-2 месяца после последнего применения препарата Модена. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема препарата Модена возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

#### *Нарушения функции печени*

Рекомендован контроль активности «печеночных» трансаминаз на протяжении 6 месяцев, предшествующих началу терапии препаратом. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение активности «печеночных» трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения, а затем периодически. Повышение активности «печеночных» трансаминаз  $\geq 5$  ВГН требует более частого биохимического исследования сыворотки крови, включая определение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы. При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени (рвота и тошнота неизвестной этиологии, желтуха, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, темный цвет мочи) необходимо провести исследование активности «печеночных» ферментов, и при выявлении поражения печени, прекратить прием препарата.

#### *Дыхательная система*

Пациентам с подозрением на развитие нарушения со стороны дыхательной системы рекомендуется проведение спирометрии.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Пациентам, у которых на фоне применения препарата финголимод возникают такие нежелательные явления как головокружение и нарушения зрения, 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.

#### **Форма выпуска**

Капсулы 0,5 мг

#### ***Первичная упаковка лекарственного препарата.***

По 7 или 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 7, 28, 98 капсул в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеющиеся.

#### ***Вторичная упаковка лекарственного препарата.***

По 1 контурной ячейковой упаковке по 7 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 2 или 7 контурных ячейковых упаковок по 14 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Срок годности**

2 года. Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту

#### **Производитель**

АО «Фармасинтез», Россия.

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, Красногвардейская д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

#### **Претензии потребителей направлять по адресу:**

АО "Фармасинтез", Россия, 664040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

тел.: (3952) 55-03-55, факс: (3952) 55-03-25.