

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу  
**ФІНГОЛІМОД МЕДЕК**

**Склад:**

*діюча речовина:* фінголімоду гідрохлорид;

1 капсула містить 0,56 мг (еквівалентно 0,5 мг фінголімоду);

*допоміжні речовини:* клейстеризований крохмаль (Starch 1500), магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), желатин, вода.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

капсули з білим непрозорим корпусом і яскраво-жовтою непрозорою кришкою; тиснення чорнилом "FO 0.5 mg" на кришечці і дві радіальні смужки на корпусі, нанесені жовтим чорнилом; розмір капсули: 3;

вміст капсули: порошок від білого до майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні імуносупресанти. Код АТХ L04A A27.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Фінголімод – це модулятор сфінгозин-1-фосфатних рецепторів. Фінголімод метаболізується сфінгозинкіназою до активного метаболіту – фінголімоду фосфату. Фінголімоду фосфат у низьких наномолярних концентраціях зв'язується зі сфінгозин-1-фосфатними (S1P) рецепторами 1 типу, розташованими на лімфоцитах, він легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, щоб зв'язатися з S1P-рецепторами 1 типу, розташованими на нервових клітинах у центральній нервовій системі (ЦНС). Діючи як функціональний антагоніст S1P-рецепторів на лімфоцитах, фінголімоду фосфат блокує здатність лімфоцитів виходити з лімфатичних вузлів, спричиняючи перерозподіл, а не виснаження лімфоцитів. Дослідження на тваринах показали, що такий перерозподіл знижує проникнення патогенних клітин лімфоцитів, включаючи прозапальні клітини Th17, у ЦНС, де б вони могли брати участь у запаленні нерва і пошкодженні нервової тканини. Дослідження на тваринах і експерименти *in vitro* показують, що фінголімод також може діяти через взаємодію з S1P-рецепторами на нервових клітинах.

Фармакодинамічні ефекти

Протягом 4-6 годин після застосування першої дози фінголімоду 0,5 мг кількість лімфоцитів у периферичній крові знижується приблизно до 75 % від початкової. При безперервному щоденному застосуванні кількість лімфоцитів продовжує знижуватись протягом 2-тижневого періоду, досягаючи мінімальної кількості близько 500 клітин/мкл, або приблизно 30 % від початкової кількості. 18 % пацієнтів досягли мінімальної кількості менше 200 клітин/мкл принаймні одноразово. Низький рівень лімфоцитів зберігається при постійному щоденному застосуванні. Більшість Т- і В-лімфоцитів регулярно проходять через лімфоїдні органи, і ці клітини головним чином зазнають дії фінголімоду. Приблизно 15-20 % Т-лімфоцитів мають фенотип ефектора пам'яті, клітин, що є важливими для контролю периферичної імунної системи. Оскільки ця підгрупа лімфоцитів, як правило, регулярно не проходить через лімфоїдні

органи, вони не зазнають дії фінголімоду. Зростання кількості периферичних лімфоцитів спостерігається протягом кількох днів після припинення лікування фінголімодом, а характерна нормальна кількість досягається протягом 1-2 місяців. Постійне застосування фінголімоду призводить до незначного зниження кількості нейтрофілів, приблизно до 80 % від початкової кількості. Моноцити не зазнають впливу фінголімоду.

Фінголімод спричиняє тимчасове зниження частоти серцевих скорочень і затримку атріовентрикулярної провідності на початку лікування. Максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігається протягом перших 6 годин після прийому дози, а 70 % негативного хронотропного ефекту досягається в перший день. При продовженні застосування препарату частота серцевих скорочень повертається до початкової протягом 1 місяця. Зниження частоти серцевих скорочень, індуковане фінголімодом, може бути відкориговане застосуванням атропіну або ізопреналіну. Також був продемонстрований помірний позитивний хронотропний ефект сальметеролу при інгаляційному застосуванні. На початку лікування фінголімодом спостерігається зростання частоти передсердних екстрасистол, але відсутнє зростання частоти фібриляції/тріпотіння передсердь або шлуночкових аритмій, або ектопії. Лікування фінголімодом не асоційоване зі зниженням серцевого викиду. Автономні реакції з боку серця, включаючи добову варіабельність частоти серцевих скорочень і реакцію на фізичні вправи, не зазнають впливу при лікуванні фінголімодом.

Лікування фінголімодом в одній або декількох дозах по 0,5 і 1,25 мг протягом двох тижнів не пов'язане зі значним збільшенням опору дихальних шляхів, вимірюваним відповідно до показників обсягу форсованого видиху ( $FEV_1$ ) та швидкості форсованого видиху (FEF) на рівні 27-75%. Однак одноразове введення фінголімоду у дозі  $\geq 5$  мг (що в 10 разів перевищує рекомендовану дозу) пов'язане з дозозалежним збільшенням опору дихальних шляхів. Багаторазовий прийом фінголімоду в дозах 0,5, 1,25 або 5 мг не пов'язаний із порушенням оксигенації або кисневим голодуванням під час фізичних вправ чи зі збільшенням чутливості дихальних шляхів до метахоліну. Особи, які отримують лікування фінголімодом, мають нормальну бронходилататорну реакцію на інгаляційні бета-агоністи.

#### *Фармакокінетика.*

Дані щодо фармакокінетики були отримані у здорових добровольців, пацієнтів з нирковим трансплантатом і у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Фармакологічно активним метаболітом є фінголімоду фосфат.

#### Абсорбція

Абсорбція фінголімоду відбувається повільно ( $T_{max}$  – 12-16 годин) і екстенсивно ( $\geq 85$  %). Передбачувана абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні становить 93 % (95 % довірчий інтервал: 79-111 %). Стаціонарні концентрації у крові досягаються протягом 1-2 місяців після застосування 1 раз на добу, а стаціонарні рівні приблизно у 10 разів вищі, ніж після застосування першої дози.

Прийом їжі не впливає на  $C_{max}$  або експозицію (AUC) фінголімоду.  $C_{max}$  фінголімоду фосфату була дещо збільшена на 34 %, а AUC не змінилася, тому препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

#### Розподіл

Фінголімод інтенсивно розподіляється в еритроцитах з фракцією у клітинах крові – 86 %. Фінголімоду фосфат має менший показник захоплення клітинами крові – <17 %. Фінголімод і фінголімоду фосфат активно зв'язуються з білками (>99 %).

Фінголімод екстенсивно розподіляється у тканинах організму, об'єм розподілу становить приблизно  $1200 \pm 260$  літрів.

#### Біотрансформація

Біотрансформація фінголімоду у людини відбувається шляхом зворотної стереоселективної фосфориляції до фармакологічно активного (S)-енантіомера фінголімоду фосфату. Фінголімод виводиться шляхом окисної біотрансформації, що переважно каталізується CYP4F2 і, можливо, іншими ізоферментами, і подальшого розпаду, подібно жирним кислотам, до неактивних метаболітів. Утворення фармакологічно неактивних неполярних керамідних аналогів фінголімоду також спостерігалось. Основний фермент, що бере участь у

метаболізмі фінголімоду, частково визначений: ним може бути або СУР4F2, або СУР3A4. Після разового перорального прийому [<sup>14</sup>C] фінголімоду основними спорідненими з фінголімодом компонентами у крові, що встановлено за їх часткою в АUC загальних радіоактивно мічених компонентів протягом 34 днів після прийому дози, є фінголімод (23 %), фінголімоду фосфат (10 %) і неактивні метаболіти (метаболіт М3 карбонової кислоти (8 %), метаболіт цераміду М29 (9 %) і метаболіт цераміду М30 (7 %)).

#### Виведення

Показник кліренсу фінголімоду із крові становить 6,3±2,3 л/год, а середній уявний кінцевий період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) становить 6-9 днів. Рівні фінголімоду і фінголімоду фосфату знижуються аналогічно в термінальній фазі, що призводить до подібного періоду напіввиведення.

Після перорального застосування приблизно 81 % дози повільно виводиться із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Фінголімод і фінголімоду фосфат не виводяться в інтактному вигляді із сечею, але є основними компонентами у калі, де кількість кожного становить менше 2,5 % від дози, через 34 дні виведення прийнятої дози становить 89 %.

#### Лінійність

Концентрації фінголімоду і фінголімоду фосфату зростають практично пропорційно дозі після багаторазового застосування доз по 0,5 мг і 1,25 мг 1 раз на добу.

#### Характеристики в окремих групах пацієнтів

Фармакокінетика фінголімоду і фінголімоду фосфату не відрізняється у чоловіків і жінок, у пацієнтів різного етнічного походження, у пацієнтів з порушеннями функції нирок від легкого до важкого ступеня.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого, середнього або важкого ступеня (клас А, В і С за Чайлдом-П'ю) не спостерігали змін C<sub>max</sub> фінголімоду, але АUC зростала на 12 %, 44 % і 103 % відповідно. У пацієнтів з важкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом-П'ю) C<sub>max</sub> фінголімоду фосфату була знижена на 22 %, а АUC суттєво не змінилася. Фармакокінетика фінголімоду фосфату не була оцінена у пацієнтів з легкою або середнього ступеня печінковою недостатністю. Уявний період напіввиведення фінголімоду залишався незмінним у пацієнтів з легкою печінковою недостатністю, але подовжився приблизно на 50 % у пацієнтів з середньою або важкою печінковою недостатністю.

Фінголімод не слід застосовувати пацієнтам з важкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом-П'ю). Фінголімод слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легкими і середньої тяжкості порушеннями функції печінки.

Клінічний досвід і результати досліджень з фармакокінетики у пацієнтів віком від 65 років обмежені. Фінголімод слід з обережністю застосовувати пацієнтам віком від 65 років.

#### Діти

Є обмежена кількість даних з дослідження ниркової трансплантації, до якого було включено дітей віком від 11 років. Порівняння цих даних з такими дорослих здорових добровольців має обмежене значення, і неможливо зробити обґрунтовані висновки щодо фармакокінетичних властивостей фінголімоду у дітей.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

ФІНГОЛІМОД МЕДЕК показаний як монотерапія, що модифікує рецидивуючий перебіг розсіяного склерозу у таких групах дорослих пацієнтів:

#### ***- Пацієнти з високою активністю.***

До цієї групи відносяться пацієнти, у яких повний та адекватний (не менше року) курс лікування щонайменше одним препаратом, що модифікує захворювання (винятки та інформація про період вимивання наведені у розділах «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»), не показав терапевтичного ефекту.

#### ***- Пацієнти зі швидкопрогресуючим тяжким ремітуючим перебігом розсіяного склерозу.***

Наявність двох чи більше інвалідизуючих загострень протягом року або виявлення на МРТ

головного мозку одного або більше гадолінієспідсилених вогнищ чи збільшення кількості T2-гіперінтенсивних вогнищ порівняно з попереднім МРТ.

### ***Протипоказання.***

Синдром імунодефіциту.

Протипоказано пацієнтам із підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій, у тому числі пацієнтам із ослабленим імунітетом (включаючи пацієнтів, які проходять імуносупресивну терапію, або пацієнтів із ослабленим імунітетом до терапії).

Тяжкі гострі інфекції, активні хронічні інфекції (гепатити, туберкульоз).

Протипоказано пацієнтам з новоутвореннями.

Протипоказано пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом-П'ю).

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Інфаркт міокарда, який стався у період останніх 6 місяців.

Нестабільна стенокардія.

Інсульт.

Транзиторна ішемічна атака.

Декомпенсована серцева недостатність, що вимагає госпіталізації.

Серцева недостатність класу III/IV.

Існуючі або наявні в анамнезі атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобітц II або атріовентрикулярна блокада III ступеня.

Синдром слабкості синусового вузла (якщо пацієнт не має функціонуючого кардіостимулятора).

Базовий інтервал QTc  $\geq$  500 мс.

Одночасне застосування з антиаритмічними засобами класу Ia та класу III.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Антинеопластичне, імуносупресивне або імуномодулююче лікування***

Слід з обережністю застосовувати одночасно антинеопластичні, імуносупресивні або імуномодулюючі препарати через ризик виникнення адитивного впливу на імунну систему. Також з обережністю переходять від лікування препаратами пролонгованої дії, що впливають на імунну систему, такими як наталізумаб або мітоксантрон. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу одночасне лікування рецидиву коротким курсом кортикостероїдів не супроводжувалось зростанням частоти розвитку інфекцій.

#### ***Вакцинація***

Вакцинація може бути менш ефективною протягом лікування фінголімодом, а також протягом 2-х місяців після закінчення лікування. Застосування живих атенуйованих вакцин може призводити до ризику виникнення інфекцій і тому не рекомендоване (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

#### ***Препарати, що індукують розвиток брадикардії***

Було досліджено лікування фінголімодом одночасно з лікарськими засобами, що знижують частоту серцевих скорочень, такими як атенолол і дилтіазем. При застосуванні фінголімоду з атенололом у дослідженнях взаємодії у здорових добровольців спостерігається додаткове 15 % зниження частоти серцевих скорочень на початку лікування фінголімодом, цей ефект не спостерігався при застосуванні дилтіазему. Протипоказане лікування пацієнтів, які отримують бета-адреноблокатори або інші засоби, що можуть збільшити частоту серцевих скорочень, такі як антиаритмічні препарати класу Ia і III, блокатори кальцієвих каналів, такі як верапаміл або дилтіазем, дигоксин, антихолінестеразні засоби або пілокарпін, через адитивний вплив на частоту серцевих скорочень.

Введення однієї дози фінголімоду разом з ізопретеренолом або атропіном не змінювало впливу препарату. Крім того, застосування атенололу, дилтіазему та фінголімоду не змінювало фармакокінетики останнього.

Якщо планується таке комбіноване лікування з препаратом фінголімод, слід звернутись по

консультацію до кардіолога щодо переведення пацієнта на препарати, що не знижують частоту серцевого ритму, або відповідного моніторингу для початку лікування. Рекомендується проведення моніторингу принаймні протягом ночі, якщо застосування препарату, що знижує частоту серцевого ритму, не може бути припинено.

#### Фармакокінетичний вплив інших лікарських засобів на фінголімод

Фінголімод метаболізується головним чином за участю CYP4F2. Інші ферменти, такі як CYP3A4, також можуть брати участь в його метаболізмі, особливо у разі вираженої індукції CYP3A4. Не очікується впливу потужних інгібіторів транспортних білків на розподіл фінголімоду. Супутнє застосування фінголімоду з кетоназолом призводило до збільшення експозиції фінголімоду та фінголімоду фосфату (AUC) в 1,7 раза завдяки інгібіції CYP4F2. Слід дотримуватися обережності при призначенні фінголімоду одночасно з такими засобами, які можуть пригнічувати активність CYP3A4 (інгібіторами протеази, протигрибковими засобами групи азолів, деякими макролідними засобами, такими як кларитроміцин або телітроміцин).

Одночасне застосування карбамазепіну в дозі 600 мг два рази на день у рівноважному стані та одноразової дози фінголімоду 2 мг знижувало AUC фінголімоду та його метаболіту приблизно на 40 %. Інші сильні індуктори ферменту CYP3A4, наприклад рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, ефавіренц і звіробій, можуть знижувати AUC фінголімоду і його метаболіту щонайменше такою самою мірою. Оскільки це може потенційно впливати на ефективність, слід з обережністю призначати супутнє застосування цих засобів. Супутнє застосування звіробієм не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика потенційних взаємодій не свідчить про значний вплив флуоксетину, пароксетину (потужні інгібітори CYP2D6) та карбамазепіну (потужний інгібітор ферменту) на фінголімод та фінголімоду фосфат. Крім того, нижчеперелічені речовини також не мали клінічно значущого впливу на фінголімод та фінголімоду фосфат: баклофен, габапентин, оксibuтин, амантадин, модафініл, амітриптилін, прегабалін, кортикостероїди та пероральні контрацептиви.

#### Вплив на лабораторні тести

Оскільки фінголімод знижує кількість лімфоцитів крові через перерозподіл їх у вторинні лімфоїдні органи, вміст лімфоцитів у периферичній крові не можна використовувати для визначення стану лімфоцитів.

Лабораторні дослідження циркулюючих мононуклеарів потребують великого об'єму крові у зв'язку зі зниженням кількості циркулюючих лімфоцитів.

#### Фармакокінетичні взаємодії фінголімоду з іншими речовинами

Малоймовірно, що фінголімод взаємодіє із засобами, які метаболізуються головним чином ферментами CYP450 або субстратами основних білків-переносників.

При одночасному застосуванні фінголімоду з циклоспорином жодних змін в експозиції циклоспорину або фінголімоду відзначено не було. Таким чином, не передбачається, що фінголімод буде впливати на фармакокінетику лікарських засобів, що є субстратами ізоферменту CYP3A4. Внаслідок супутнього застосування фінголімоду з пероральними контрацептивами (етинілестрадіол та левоноргестрел) жодних змін в експозиції пероральних контрацептивних засобів виявлено не було. Дослідження лікарських взаємодій із пероральними засобами контрацепції, що містять інші прогестагени, не проводилися, однак не очікується, що фінголімод буде впливати на їхню експозицію.

#### **Особливості застосування.**

##### Брадиаритмія

Початок лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути пов'язаний із затримкою атріовентрикулярної провідності, зокрема, є окремі повідомлення про транзиторну повну АВ-блокаду, яка спонтанно зникає.

Після застосування першої дози зниження частоти серцевих скорочень починається протягом 1 години і досягає максимуму приблизно на 6 годину. Цей ефект після застосування зберігається упродовж декількох наступних днів, хоча, зазвичай, симптоми виражені більш

м'яко та проходять протягом кількох тижнів. При продовженні застосування препарату у середньому частота серцевих скорочень повертається до початкової протягом 1 місяця, хоча у деяких пацієнтів може не повернутися до початкового рівня до кінця першого місяця. Патологічні зміни провідності були, як правило, тимчасовими та асимптомними. Ці зміни, зазвичай, не вимагали проведення лікування і зникали протягом перших 24 годин при продовженні лікування. У разі необхідності зниження частоти серцевих скорочень, індуковане ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, можна припинити парентеральним введенням атропіну або ізопреналіну.

Початок лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пов'язаний із затримками атріовентрикулярної провідності, як правило, атріовентрикулярної блокади першого ступеня (тривалі PR інтервали на ЕКГ). Атріовентрикулярна блокада другого ступеня, як правило, тип Мобітца I (Wenckebach), спостерігалася в менш ніж 0,2% випадків у пацієнтів, які отримували 0,5 мг препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК. Аномалії провідності зазвичай були тимчасовими, безсимптомними, як правило, не потребували лікування і вжиття заходів протягом перших 24 годин лікування. Можливі поодинокі випадки перехідного процесу, що спонтанно знімають повністю атріовентрикулярну блокаду.

До застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК та наприкінці 6-годинного періоду після прийому першої дози всім пацієнтам слід зробити електрокардіограму та виміряти АТ. Рекомендується спостереження за всіма пацієнтами з погодинним вимірюванням частоти пульсу та артеріального тиску протягом 6 годин для виявлення симптомів брадикардії. Рекомендовано тривалий (у реальному часі) ЕКГ-моніторинг протягом цього 6-годинного періоду.

У разі розвитку симптомів післядозової брадіаритмії, якщо потрібно, слід призначити належне лікування та проводити спостереження за пацієнтом до зникнення симптомів. Якщо є необхідність медикаментозного втручання у період спостереження після першого прийому препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, слід проводити моніторинг протягом ночі в умовах медичного закладу.

Якщо частота серцевих скорочень на 6-й годині є найнижчою з моменту застосування першої дози ФІНГОЛІМОД МЕДЕК (максимальна фармакодинамічна дія на серце ще може не проявитися), моніторинг слід продовжити як мінімум на 2 години і доти, доки частота серцевих скорочень не збільшиться знову. Крім того, якщо через 6 годин частота серцевих скорочень <45 ударів за хвилину або ЕКГ показує виникнення АВ-блокади другого ступеня чи більш високого класу, або інтервал QTc  $\geq$  500 мс, слід проводити розширений моніторинг (принаймні протягом ночі) до зникнення проявів. Поява в будь-який час АВ-блокади третього ступеня також вимагає розширеного моніторингу (принаймні протягом ночі).

Дуже рідко надходили повідомлення про інверсію зубця Т у пацієнтів, які отримували лікування фінголімодом. У разі інверсії зубця Т лікар повинен переконатися у відсутності асоційованих ознак чи симптомів міокардіальної ішемії. Якщо є підозра на міокардіальну ішемію, рекомендується звернутися за консультацією до кардіолога.

Через ризик розвитку серйозних порушень серцевого ритму препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК протипоказано призначати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою другого ступеня (тип Мобітца II) чи вище, синдромом слабкості синусового вузла або пацієнтам зі значним подовженням інтервалу QT (QTc > 470 мс (жінки) або > 450 мс (чоловіки)). Оскільки пацієнти з ішемічною хворобою серця (в тому числі зі стенокардією), порушенням мозкового кровообігу, інфарктом міокарда в анамнезі, застійною серцевою недостатністю, зупинкою серця в анамнезі, неконтрольованою гіпертензією або тяжким апное уві сні, що не лікувалися, можуть погано переносити виражену брадикардію, призначати їм препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК протипоказано.

Рекомендується до початку лікування ФІНГОЛІМОД МЕДЕК провести консультацію кардіолога з питань належного моніторингу, а також провести розширений моніторинг, принаймні протягом ночі.

Застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнтам з аритміями, що вимагають лікування антиаритмічними препаратами класу Ia (такими як хінідин, дизопірамід) або класу

III (такими як аміодарон, соталол) не досліджувалось. Антиаритмічні препарати класу Ia і класу III асоційовані з випадками піруетної тахікардії (*torsades de pointes*) у пацієнтів з брадикардією, оскільки початок застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень, препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК протипоказано призначати одночасно з такими лікарськими засобами. Досвід застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнтам, які одержують супутню терапію бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (такими як верапаміл, дилтіазем або івабрадин), або іншими засобами, які зменшують частоту серцевих скорочень (такими як дигоксин, антихолінестеразні засоби або пілокарпін), обмежений. Оскільки на початку лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК також відзначалося зменшення частоти серцевих скорочень, супутнє застосування цих засобів під час початку лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК може супроводжуватися розвитком тяжкої брадикардії та блокади серця. Через можливий адитивний вплив на частоту серцевих скорочень лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК в більшості випадків не слід призначати пацієнтам, які одержують супутню терапію цими засобами. Призначення препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК цим пацієнтам можливе, лише якщо очікувана користь переважає ризик. У разі призначення лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК рекомендується одержати консультацію кардіолога про переведення пацієнта на лікування препаратами, що не знижують частоту серцевих скорочень. Якщо застосування препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, не можна припинити, рекомендується одержати консультацію кардіолога про належний моніторинг першої дози, а також провести розширений моніторинг, принаймні протягом ночі.

Таким чином, всі пацієнти повинні перебувати під спостереженням лікаря протягом 6 годин для виявлення ознак та симптомів брадикардії. Як тільки після прийому препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК виникнуть симптоми брадіаритмії, необхідно забезпечити належне лікування та продовжити спостереження за пацієнтом, доки симптоми не зникнуть.

Вплив препарату на частоту серцевих скорочень і атріовентрикулярну провідність може виникнути знову при відновленні лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК і залежить від тривалості перерви і часу від початку лікування препаратом. Після застосування першої дози необхідно організувати нагляд за пацієнтом у нічний час у стаціонарі, а також повторити моніторинг першої дози і після другої дози фінголімоду. Моніторинг першого прийому дози препарату, як і на початку лікування, рекомендується у разі переривання лікування на:

- 1 день або більше протягом перших 2 тижнів лікування;
- більш ніж на 7 днів протягом 3-го і 4-го тижня лікування;
- більше 2 тижнів після одного місяця лікування.

Якщо перерва в лікуванні має меншу тривалість, ніж вказано вище, то лікування слід продовжувати із застосування наступної дози.

#### Подовження інтервалу QT

У ретельному дослідженні впливу фінголімоду в дозах по 1,25 або 2,5 мг на інтервал QT у рівноважному стані, ще спостерігалася негативна хронотропна дія фінголімоду, лікування цим засобом призводило до подовження інтервалу QTc з верхньою межею 90 % ДІ  $\leq 13,0$  мсек. Зв'язку між залежністю доза або експозиція/відповідь фінголімоду та подовженням інтервалу QTc немає. Сигнал, що вказує на підвищену частоту виникнення відхилень в інтервалі QTc, якщо це абсолютна зміна або зміна порівняно з вихідним рівнем, пов'язаних із застосуванням фінголімоду, відсутній.

Клінічна значущість цих показників невідома. У дослідженнях за участю пацієнтів з розсіяним склерозом клінічно значуща дія препарату на подовження інтервалу QTc не спостерігалася, але пацієнти з підвищеним ризиком подовження інтервалу QT у клінічні дослідження включені не були. Призначення лікарських засобів, які можуть призводити до подовження інтервалу QTc, краще уникати пацієнтам з релевантними факторами ризику, наприклад, гіпокаліємією або уродженим подовженням інтервалу QT.

#### Інфекції

Основною фармакодинамічною дією препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК є дозозалежне зниження кількості лімфоцитів периферичної крові до 20-30 % від початкових значень. Це виникає внаслідок зворотної секвестрації лімфоцитів у лімфоїдній тканині.

До початку лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК повинні бути в наявності результати останнього загального аналізу крові (тобто проведеного протягом 6 місяців або після припинення застосування попереднього курсу терапії). Загальний аналіз крові також рекомендується проводити періодично протягом лікування, на третьому місяці терапії та щонайменше щорічно надалі, а також у разі виникнення ознак інфекційного захворювання. Якщо підтверджена абсолютна кількість лімфоцитів  $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ , слід тимчасово припинити лікування до нормалізації показника, тому що в клінічних дослідженнях лікування фінголімодом тимчасово припиняли у пацієнтів з абсолютною кількістю лімфоцитів  $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ .

Початок лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід відкласти у пацієнтів з гострим інфекційним захворюванням в активній стадії до її завершення.

До початку терапії препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід оцінити статус імунітету пацієнтів до varicella (вітряної віспи). Рекомендується, щоб до початку терапії препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнти, в яких немає в анамнезі підтвердженої медичним працівником вітряної віспи або відсутній задокументований повний курс вакцинації проти вірусу вітряної віспи (VZV), пройшли тест на виявлення антитіл до вірусу VZ. Рекомендується, щоб попередньо до початку лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнти з негативними результатами аналізу на наявність антитіл одержали повний курс щеплення від вітряної віспи, після чого початок лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід відкласти на 1 місяць до розвитку повного ефекту вакцинації.

Дія препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК на імунну систему може підвищити ризик розвитку інфекцій, у тому числі опортуністичних. Тому слід застосовувати ефективні методи діагностики та лікування для пацієнтів із симптомами інфекційного захворювання, що виникло під час лікування. Протягом лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти лікарів про симптоми інфекційних захворювань.

Слід розглянути тимчасове припинення застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК у разі розвитку у пацієнта серйозного інфекційного захворювання, а також перед відновленням терапії слід провести оцінку співвідношення користь-ризик.

Повідомлялося про випадки розвитку криптококового менінгіту (грибкової інфекції) під час постмаркетингового періоду, після приблизно 2-3 років лікування, хоча точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий. Пацієнти з симптомами та ознаками, що відповідають криптококовому менінгіту (наприклад з головним болем, який супроводжується змінами психічного стану, такими як сплутаність свідомості, галюцинації та/або зміни особистості), повинні негайно пройти ретельне діагностичне обстеження. У разі діагностування криптококового менінгіту лікування фінголімодом потрібно припинити і розпочати адекватну терапію. Мають бути проведені консультації з іншими лікарями (наприклад, з лікарем-інфекціоністом), якщо поновлення лікування фінголімодом є необхідним.

Під час лікування фінголімодом фіксувалися випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це опортуністична інфекція, яку викликає вірус Джона Каннінгема (вірус JC), що може призвести до смерті або тяжкої інвалідності. Про випадки ПМЛ повідомлялося після 2-3 років монотерапії без попереднього прийому наталізумабу, проте точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий. Додаткові випадки ПМЛ мали місце у пацієнтів, які раніше приймали наталізумаб, прийом якого, як відомо, асоціюється з ПМЛ. ПМЛ може розвинути за наявності вірусної інфекції JC. При проведенні аналізу на вірус JC слід пам'ятати, що вплив лімфопенії на достовірність аналізу на антитіла до вірусу JC у пацієнтів, які отримують фінголімод, не вивчався. Також слід враховувати те, що негативний результат аналізу на антитіла до вірусу JC не виключає можливості розвитку вірусної інфекції JC у подальшому. Перед початком лікування фінголімодом потрібно мати результати МРТ на вихідному рівні (як правило, МРТ проводять не раніше ніж за 3 місяці до



початку лікування). Під час проведення стандартної МРТ (відповідно до національних та місцевих рекомендацій) лікарі повинні приділяти особливу увагу ураженням, які можуть свідчити про наявність ПМЛ. МРТ можна розглядати як один із елементів комплексних заходів зі спостереження за пацієнтами, що знаходяться в групі ризику розвитку ПМЛ. У разі виникнення підозри на ПМЛ потрібно негайно провести МРТ з діагностичними цілями та призупинити терапію фінголімодом до виключення підозрюваної ПМЛ.

Після припинення лікування виведення фінголімоду з організму може тривати до двох місяців, тому протягом цього періоду слід продовжувати спостереження стосовно виявлення інфекції. Пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти лікарів про симптоми інфекційного захворювання протягом періоду до 2-х місяців після відміни лікування фінголімодом.

#### Макулярний набряк

У 0,45 % пацієнтів, які одержували лікування фінголімодом у дозі 0,5 мг, повідомлялося про розвиток макулярного набряку з або без виникнення симптомів з боку органів зору. Макулярний набряк в більшості випадків спостерігався протягом перших 3-4 місяців лікування.

Таким чином, через 3-4 місяці після початку лікування рекомендується проведення офтальмологічного обстеження. Якщо в будь-який час протягом лікування пацієнти повідомляють про виникнення порушень зору, слід виконати обстеження очного дна, включаючи макулу.

У пацієнтів з увеїтом в анамнезі, а також у пацієнтів з цукровим діабетом ризик розвитку макулярного набряку підвищений. Препарат фінголімод не вивчався у пацієнтів з розсіяним склерозом і супутнім цукровим діабетом. Рекомендовано у пацієнтів з розсіяним склерозом та цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі проводити офтальмологічне обстеження перед початком лікування і періодично протягом лікування.

Продовження застосування препарату фінголімод пацієнтам з макулярним набряком не оцінювалось. У випадку розвитку макулярного набряку у пацієнта рекомендується відміна лікування. При вирішенні питання про відновлення терапії після зникнення макулярного набряку слід враховувати потенційні переваги та ризики для кожного окремого пацієнта.

#### Функція печінки

Повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів, особливо аланінамінотрансферази (АЛТ), а також гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) у пацієнтів, хворих на розсіяний склероз, які отримували препарат фінголімод. Під час проведення клінічних досліджень у 8 % пацієнтів, які одержували лікування фінголімодом у дозі 0,5 мг, спостерігалось підвищення рівня АЛТ більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми (ВМН) порівняно з 1,9 % пацієнтів, які одержували плацебо. 5-разове перевищення ВМН спостерігалось у 1,8 % пацієнтів, які одержували фінголімод, та у 0,9 % пацієнтів, які одержували плацебо. У клінічних дослідженнях лікування фінголімодом припиняли, якщо рівень печінкових трансаміназ у 5 разів перевищував ВМН. Повторне збільшення рівня печінкових трансаміназ спостерігалось при відновленні лікування фінголімодом у деяких пацієнтів, що підтверджує зв'язок цього небажаного явища із застосуванням фінголімоду. У клінічних дослідженнях збільшення рівня трансаміназ виникало в будь-який час протягом лікування, хоча більшість випадків спостерігалася протягом перших 12 місяців. Підвищені рівні трансаміназ у сироватці крові поверталися до нормальних приблизно протягом 2 місяців після припинення лікування фінголімодом.

Препарат фінголімод не досліджувався у пацієнтів з тяжкими попередньо існуючими порушеннями функції печінки (класу С за Чайлдом-П'ю). Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК (фінголімод) цим пацієнтам призначати не можна.

Через імунодепресивні властивості фінголімоду початок лікування слід відкласти для пацієнтів з вірусним гепатитом в активній стадії до її завершення.

Останні (тобто отримані протягом останніх 6 місяців) результати аналізів з визначення рівнів трансаміназ і білірубину повинні бути в наявності до початку лікування препаратом

ФІНГОЛІМОД МЕДЕК. При відсутності клінічних симптомів слід проводити моніторинг активності печінкових трансаміназ протягом 1, 3, 6, 9 і 12 місяців лікування і потім періодично. Якщо рівні печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів перевищують ВМН, слід ввести більш частий моніторинг, що включає вимірювання вмісту білірубину та лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові. При повторному підтвердженні підвищених рівнів печінкових трансаміназ більш ніж в 5 разів порівняно з ВМН лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід припинити та відновити тільки у разі нормалізації рівнів трансаміназ.

У пацієнтів із симптомами, що свідчать про порушення функції печінки, такими як нудота, блювання, біль в абдомінальній ділянці, стомлюваність, анорексія або жовтяниця та/або чорна сеча невідомої етіології, слід перевірити активність печінкових ферментів, а при підтвердженні значущого ураження печінки слід відмінити препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК (наприклад, якщо активність печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів перевищує ВМН і/або підвищений рівень білірубину в сироватці крові). Рішення про відновлення терапії буде залежати від того, чи визначена інша причина ураження печінки, та від користі відновлення терапії для пацієнта порівняно з ризиками рецидиву дисфункції печінки.

Хоча даних, що дають змогу встановити зростання ризику підвищення показників печінкових проб при застосуванні препарату фінголімод у пацієнтів із попередньо існуючим захворюванням печінки, немає, слід дотримуватися обережності при призначенні препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК пацієнтам, які мають значуще захворювання печінки в анамнезі.

#### Інтерференція з серологічними тестами

Оскільки фінголімод знижує кількість лімфоцитів у крові шляхом перерозподілу у вторинних лімфоїдних органах, показник кількості лімфоцитів периферичної крові не може бути використаний для оцінки статусу підгрупи лімфоцитів у пацієнтів, які отримували лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК. Для лабораторних досліджень, у яких використовуються циркулюючі мононуклеарні клітини, потрібен забір більшого об'єму крові внаслідок зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів.

#### Вплив на артеріальний тиск

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, контроль якої не досягається медикаментозним лікуванням, не досліджувалися у клінічних дослідженнях фінголімоду, тому слід дотримуватися особливих застережних заходів при одержанні пацієнтами з неконтрольованою гіпертензією лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК.

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу у пацієнтів, які застосовували фінголімод у дозі 0,5 мг, спостерігалось підвищення середнього показника систолічного тиску приблизно на 3 мм рт.ст. і діастолічного тиску приблизно на 1 мм рт.ст., що вперше відзначалося приблизно через 1 місяць після початку лікування. Таке підвищення зберігалось при продовженні лікування. У дворічному плацебо-контрольованому дослідженні про розвиток гіпертензії як про небажане явище повідомлялося у 6,5 % пацієнтів, які одержували фінголімод у дозі 0,5 мг, і у 3,8 % пацієнтів, які одержували плацебо. Отже, під час лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід проводити регулярний моніторинг артеріального тиску.

#### Респіраторні ефекти

Незначні дозозалежні зменшення показників обсягу форсованого видиху (FEV1) і дифузійної здатності легенів для монооксиду вуглецю (DLCO) спостерігалися при застосуванні препарату фінголімод з 1-го місяця лікування і згодом зберігалися стабільними. Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід з обережністю призначати пацієнтам з тяжким респіраторним захворюванням, фіброзом легенів і хронічним обструктивним захворюванням легенів.

#### Синдром оборотної задньої енцефалопатії

У клінічних дослідженнях, а також у постмаркетинговий період були зареєстровані рідкісні випадки синдрому оборотної задньої енцефалопатії (PRES) при застосуванні препарату фінголімод в дозі 0,5 мг (див. розділ «Побічні реакції»). Виявлені симптоми включали раптову появу сильного головного болю, нудоту, блювання, зміни психічного стану, порушення зору і судоми. Симптоми PRES зазвичай мають оборотний характер, але можуть

прогресувати до ішемічного інсульту або крововиливу в мозок. Затримка в діагностиці та лікуванні може призвести до необоротних неврологічних наслідків. Якщо підозрюється PRES, слід відмінити препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК.

#### Попереднє лікування імунодепресантами або імуномодуляторами

Не проводилось досліджень з метою оцінки ефективності та безпеки препарату фінголімод при переведенні пацієнтів із терапії терифлуномідом, диметилфумаратом або алемтузумабом на фінголімод. При переведенні пацієнтів з іншого препарату, що модифікує захворювання, на фінголімод необхідно враховувати його період напіввиведення і механізм дії, щоб уникнути адитивного імуноного ефекту і водночас мінімізувати ризик реактивації захворювання. Рекомендується проведення загального аналізу крові до початку застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, щоб переконатися, що ефект попередньої терапії на імунну систему (тобто цитопенія) вже усунений.

#### *Інтерферону бета, глатирамеру ацетат або диметилфумарат*

Зазвичай прийом препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК можна розпочинати одразу після припинення застосування інтерферону бета, глатирамеру ацетату або диметилфумарату.

#### *Наталізумаб або терифлуномід*

Слід проявляти пильність щодо потенційних супутніх ефектів з боку імунної системи при переведенні пацієнтів з наталізумабу або терифлуноміду на препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК. Рекомендується ретельна оцінка термінів початку лікування в кожному конкретному випадку.

Період виведення звичайно триває до 2-3 місяців після припинення застосування.

Терифлуномід також повільно виводиться з плазми крові. Без процедури прискореної елімінації кліренс терифлуноміду з плазми крові може становити від декількох місяців до 2 років. Як зазначено в короткій характеристиці лікарського засобу терифлуномід, рекомендується процедура прискореної елімінації або ж як альтернатива – період вимивання не менше 3,5 місяця.

#### *Алемтузумаб*

Алемтузумаб має глибокий і тривалий імуносупресивний ефект. Оскільки фактична тривалість цього ефекту невідома, не рекомендується розпочинати терапію препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК після застосування алемтузумабу, окрім випадків, коли користь від такого лікування явно переважає ризики для конкретного пацієнта.

Рішення щодо супутнього застосування пролонгованого курсу кортикостероїдів слід ретельно зважити.

#### Супутнє призначення потужних індукторів CYP450

Слід з обережністю застосовувати ФІНГОЛІМОД МЕДЕК разом з потужними індукторами CYP450. Супутнє застосування звіробою не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Базально-клітинна карцинома

Фіксувалися випадки базально-клітинної карциноми (БКК) у пацієнтів, які отримували препарат фінголімод. Рекомендується посилене спостереження щодо виникнення уражень шкіри, а також медична оцінка шкіри на початку лікування ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, принаймні через один рік, а потім щонайменше 1 раз на рік, беручи до уваги клінічну оцінку. У разі виявлення підозрілих уражень пацієнта необхідно направити до дерматолога.

#### Припинення терапії

У разі прийняття рішення про припинення лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК необхідний 6-тижневий інтервал без медикаментозного лікування з огляду на період напіввиведення препарату, щоб вивести фінголімод з кровотоку. Кількість лімфоцитів, як правило, повертається до нормального діапазону значень протягом 1-2 місяців після припинення лікування. Відновлення лікування протягом цього періоду часу буде призводити до супутньої експозиції фінголімоду. Застосування імуносупресантів невдовзі після відміни препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК може призводити до адитивного впливу на імунну систему, тому необхідна обережність.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Жінки репродуктивного віку/ контрацепція у жінок

Перед початком лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані про серйозний ризик для плода та необхідність ефективної контрацепції під час лікування препаратом. Оскільки виведення фінголімоду з організму з моменту припинення лікування займає близько двох місяців, потенційний ризик для плода може зберігатися, тому застосування контрацепції слід продовжувати протягом цього періоду.

Вагітність

Перед початком лікування жінок репродуктивного віку слід отримати негативний результат тесту на вагітність. Під час лікування жінкам не слід вагітніти, рекомендується застосування ефективної контрацепції. Якщо жінка завагітніла під час прийому препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, рекомендується припинити застосування препарату.

У дослідженнях на тваринах продемонстровано репродуктивну токсичність, включаючи загибель плода і вади органів, зокрема загальний артеріальний стовбур та дефект міжшлуночкової перегородки. Крім того, рецептор, на який впливає фінголімод (сфінгозин-1-фосфат рецептор), бере участь у формуванні судин протягом ембріогенезу.

Період годування груддю

Фінголімод проникає у молоко тварин, яким вводили препарат у період лактації, у концентраціях, що у 2-3 рази перевищували концентрації у плазмі материнських особин. Через можливість серйозних побічних реакцій на фінголімод у немовлят на період застосування препарату жінкам слід припинити годувати груддю.

Фертильність

Дані доклінічних досліджень не вказують, що фінголімод може бути пов'язаний з підвищеним ризиком зниження фертильності.

Немає даних щодо впливу на період пологів та на фертильність у чоловіків.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

ФІНГОЛІМОД МЕДЕК не впливає або незначно впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Проте запаморочення або сонливість може іноді виникати на початку терапії препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК. На початку лікування рекомендується, щоб пацієнти знаходилися під наглядом протягом 6 годин.

***Спосіб застосування та дози.***

Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід лікування розсіяного склерозу.

Дозування

Рекомендована доза препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК – 1 капсула по 0,5 мг внутрішньо один раз на добу. Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Якщо прийом дози пропущено, лікування слід продовжити за планом.

Моніторинг першого прийому дози препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, як і на початку лікування, рекомендується у разі переривання лікування:

- на 1 день або більше протягом перших 2 тижнів лікування;
- більш ніж на 7 днів протягом 3 і 4 тижня лікування;
- більше 2-х тижнів після одного місяця лікування.

Якщо перерва в лікуванні має меншу тривалість, ніж вказано вище, то лікування ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід продовжити застосуванням наступної дози.

Дозування для окремих груп пацієнтів

Порушення функції нирок

Застосування препарату фінголімод пацієнтам із розсіяним склерозом і порушенням функції нирок в базових дослідженнях не вивчалось. Результати досліджень клінічної фармакології

свідчать, що немає необхідності у коригуванні дози для пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до важкого ступеня.

#### *Порушення функції печінки*

Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК не слід застосовувати пацієнтам з важкими порушеннями функції печінки (клас С за Чайлдом–П'ю). Хоча немає необхідності у коригуванні дози для пацієнтів з порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня, цим пацієнтам слід з обережністю розпочинати терапію.

#### *Пацієнти літнього віку*

Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід застосовувати з обережністю пацієнтам віком від 65 років, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності.

#### *Пацієнти з діабетом*

Препарат ФІНГОЛІМОД МЕДЕК слід застосовувати з обережністю пацієнтам з цукровим діабетом, оскільки можливе підвищення ризику виникнення макулярного набряку. Слід проводити регулярні офтальмологічні обстеження цих пацієнтів для виявлення макулярного набряку.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК дітям (віком від 0 до 18 років) не встановлені. Наявні дані не дають змоги дати рекомендації щодо дозування.

#### ***Передозування.***

Разові дози фінголімод, що до 80 разів вищі за рекомендовану дозу (0,5 мг), добре переносились здоровими добровольцями. Стосовно дози фінголімоду 40 мг у 5 з 6 осіб спостерігалось про легке відчуття стиснення або дискомфорту у грудній клітці, що було клінічно сумісне з незначною реактивністю дихальних шляхів.

Фінголімод може індукувати розвиток брадикардії на початку лікування. Частота серцевих скорочень звичайно починає зменшуватися протягом однієї години після першого прийому препарату, а максимальне зниження спостерігається протягом 6 годин. Негативний хронотропний ефект препарату фінголімод зберігається більше 6 годин і поступово зменшується протягом наступних днів лікування. Були отримані повідомлення про повільну атріовентрикулярну провідність разом з окремими повідомленнями про розвиток тимчасової повної атріовентрикулярної блокади, що зникла спонтанно.

Якщо передозування відбувається при першому застосуванні препарату ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, важливо проводити спостереження за пацієнтом з тривалим проведенням ЕКГ, щогодинним вимірюванням частоти пульсу та артеріального тиску принаймні протягом перших 6 годин.

Крім того, якщо через 6 годин частота серцевих скорочень становить <45 ударів за хвилину або якщо на ЕКГ через 6 годин після прийому першої дози ФІНГОЛІМОД МЕДЕК виявлено АВ-блокаду другого ступеня чи вище, або якщо інтервал QTc  $\geq$  500 мс, моніторинг слід розширити і проводити принаймні протягом ночі і до зникнення виявлених ознак. Поява АВ-блокади третього ступеня будь-коли також вимагає розширеного моніторингу, включаючи моніторинг протягом ночі.

Діаліз або заміщення плазми крові не призводить до виведення фінголімоду з організму.

#### ***Побічні реакції.***

Нижче наведені дані про побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні препарату фінголімод в дозі 0,5 мг. Побічні явища наведені відповідно до частоти виникнення: дуже часто (>1/10); часто (> 1/100 до < 1/10); нечасто (> 1/1 000 до < 1/100); рідко (> 1/10 000 до < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (не може бути встановлено за наявними даними).

#### *Інфекції та інвазії:*

дуже часто – інфекції, спричинені вірусом грипу, синусит;

часто – інфекції, спричинені вірусом герпесу, бронхіт, висівкоподібний лишай;

нечасто – пневмонія;

невідомо\*\* – криптококові інфекції.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи додаткові кісти і поліпи)*

Часто – базальноклітинний рак;

рідко\*\*\* – лімфома.

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:*

часто – лімфопенія, лейкопенія;

невідомо\*\*\* – периферичні набряки.

*Порушення з боку імунної системи:*

невідомо\*\*\* – реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янка і набряк Квінке після початку лікування.

*Психічні порушення:*

часто – депресія;

нечасто – пригнічений настрій.

*Порушення з боку нервової системи:*

дуже часто – головний біль;

часто – запаморочення, мігрень;

рідко\* – синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES).

*Порушення з боку органів зору:*

часто – нечіткість зору;

нечасто – макулярний набряк.

*Кардіологічні порушення:*

часто – брадикардія, атріовентрикулярна блокада;

дуже рідко\*\*\* – інверсія зубця Т.

*Порушення з боку судинної системи:*

часто – артеріальна гіпертензія.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:*

дуже часто – кашель;

часто – диспное.

*Порушення з боку травної системи:*

дуже часто – діарея;

нечасто\*\* – нудота.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини:*

часто – екзема, алопеція, свербіж.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:*

дуже часто – біль у спині; міалгії та артралгії.

*Системні порушення та ускладнення у місці введення:*

часто – астенія.

*Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень:*

дуже часто – зростання активності печінкових ферментів (зростання рівня АЛТ, гамма-глутамілтрансферази, аспартатамінотрансферази);

часто – зростання рівнів тригліцеридів у крові;

нечасто – зменшення кількості нейтрофілів.

\* Не повідомлялося в дослідженнях. Категорія частоти ґрунтується на розрахунковій експозиції близько 10 000 пацієнтів, які отримували фінголімод у усіх клінічних дослідженнях.

\*\* ПМЛ та криптококові інфекції, зокрема випадки криптококового менінгіту, спостерігалися в рамках постмаркетингового досвіду застосування.

\*\*\* Побічні реакції зі спонтанних повідомлень та літератури.

### Опис окремих небажаних реакцій

#### *Інфекції*

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу загальна частота виникнення інфекцій (65,1 %) при застосуванні дози 0,5 мг фінголімоду була подібною до такої при застосуванні плацебо.

Однак інфекції нижніх відділів респіраторного тракту, головним чином бронхіт і меншою мірою інфекції, спричинені вірусами герпесу, та пневмонія, частіше спостерігались у пацієнтів, яких лікували препаратом фінголімод.

Декілька випадків дисемінованої герпетичної інфекції, зокрема летальні випадки, спостерігалися навіть при застосуванні дози 0,5 мг.

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема вірусних (включаючи вірус вітряної віспи [VZV], вірус Джона Каннінгема [вірус JC], який спричиняє прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію, вірус простого герпесу [HSV]), грибкових (у тому числі за участю дріжджоподібних грибів, включаючи криптококовий менінгіт) чи бактеріальних (зокрема за участю атипичних мікобактерій).

Враховуючи фармакологічні властивості фінголімоду щодо імунітету та випадків реактивації (в деяких випадках після кількох років латентності) у післяреєстраційний період спостерігалися випадки реактивації вірусу папіломи людини (ВПЛ).

#### *Макулярний набряк*

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу макулярний набряк спостерігався у 0,45 % пацієнтів, які отримували лікування у рекомендованій дозі 0,5 мг, і у 1,1 % пацієнтів, які отримували лікування у максимальній дозі 1,25 мг. Більшість випадків спостерігалася протягом перших 3-4 місяців лікування. У деяких пацієнтів розвивалась нечіткість зору або зниження гостроти зору, але у інших пацієнтів явища були асимптомними і діагностовані при звичайному офтальмологічному обстеженні. Макулярний набряк, як правило, зменшувався або зникав спонтанно після відміни препарату. Ризик рецидиву після повторного призначення препарату не оцінювався.

Частота виникнення макулярного набряку є підвищеною у пацієнтів з розсіяним склерозом та увеїтом в анамнезі (17 % з увеїтом в анамнезі порівняно з 0,6 % без увеїту в анамнезі). Застосування препарату фінголімод пацієнтам із розсіяним склерозом і цукровим діабетом, захворюванням, що асоціюється з підвищеним ризиком макулярного набряку, не вивчалось. У дослідженнях трансплантації нирки, в яких брали участь пацієнти з цукровим діабетом, лікування препаратом фінголімод в дозі 2,5 мг і 5 мг супроводжувалося зростанням частоти розвитку макулярного набряку у 2 рази.

#### *Брадіаритмія*

Початок лікування препаратом фінголімод супроводжується тимчасовим зниженням частоти серцевих скорочень, а також може бути асоційований із затримкою атріовентрикулярної провідності. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігалось через 6 годин після початку лікування зі зменшенням середньої частоти серцевих скорочень – 12-13 ударів за хвилину – під час застосування препарату фінголімод 0,5 мг. Частота серцевих скорочень менше 40 ударів за хвилину рідко спостерігалась у пацієнтів, які застосовували препарат фінголімод у дозі 0,5 мг. У середньому частота серцевих скорочень поверталась до початкової протягом 1 місяця безперервного лікування.

Брадикардія була, як правило, безсимптомною, але у деяких пацієнтів виникали симптоми легкої або помірної тяжкості, включаючи артеріальну гіпотензію, запаморочення, слабкість і/або відчуття серцебиття, що зникали протягом перших 24 годин після початку лікування. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня (продовжений інтервал частоти пульсу на електрокардіограмі) виникала після початку лікування у 4,7 % пацієнтів при лікуванні препаратом фінголімод 0,5 мг, у 2,8 % пацієнтів при лікуванні інтерфероном бета-1а для внутрішньом'язового застосування і у 1,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. Атріовентрикулярна блокада 2-го ступеня спостерігалась менше ніж у 0,2 % пацієнтів при лікуванні препаратом фінголімод у дозі 0,5 мг. За даними постмаркетингового спостереження, окремі випадки тимчасової повної атріовентрикулярної блокади, що минула спонтанно, спостерігалися через 6 годин після прийому першої дози препарату фінголімод. Пацієнти одужали без застосування симптоматичного лікування. Порушення провідності, що спостерігалися у клінічних дослідженнях та під час

постмаркетингового спостереження, були в основному тимчасовими, безсимптомними і зникали протягом перших 24 годин після початку лікування. Хоча стан більшості пацієнтів не вимагав медичного втручання, одному пацієнту, який застосовував препарат фінголімод у дозі 0,5 мг, було призначено ізопреналін при асимптомній атріовентрикулярній блокаді 2 ступеня типу Мобітца I.

Під час постмаркетингового спостереження протягом 24 годин після прийому першої дози фінголімоду виникали поодинокі відстрочені явища, в тому числі тимчасова асистолія і летальний випадок з нез'ясованої причини. У цих випадках застосовувалися також супутні лікарські засоби та/або пацієнти мали інші хвороби. Зв'язок таких явищ з прийомом препарату фінголімод не визначений.

#### *Артеріальний тиск*

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу застосування препарату фінголімод у дозі 0,5 мг супроводжувалося незначним підвищенням, приблизно на 3 мм рт.ст., середнього показника систолічного артеріального тиску та приблизно на 1 мм рт.ст. – діастолічного артеріального тиску, що спостерігалось приблизно через 1 місяць після початку лікування. Таке підвищення зберігалось при продовженні лікування. Артеріальна гіпертензія спостерігалася у 6,5% пацієнтів, які застосовували фінголімод у дозі 0,5 мг, і у 3,3% пацієнтів, які отримували плацебо. Під час постмаркетингового спостереження повідомляли про випадки артеріальної гіпертензії протягом першого місяця після початку лікування і в перший день лікування, що могли потребувати лікування антигіпертензивними засобами або припинення прийому препарату фінголімод.

#### *Функція печінки*

Повідомлялося про підвищення рівнів печінкових ферментів у хворих на розсіяний склероз, які отримували препарат фінголімод. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу у 8,0 % і 1,8 % пацієнтів, які застосовували препарат фінголімод у дозі 0,5 мг, виникало безсимптомне підвищення сироваткових рівнів АЛТ більше ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми (ВМН) і більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН відповідно. Повторне підвищення рівня печінкових трансаміназ спостерігалось в деяких випадках при повторному призначенні лікування, що підтверджує зв'язок цього явища із застосуванням лікарського засобу. У клінічних дослідженнях підвищення рівнів трансаміназ відзначалося в будь-який час протягом лікування, хоча в більшості випадків спостерігалось протягом перших 12 місяців. Рівні АЛТ повертались до норми протягом приблизно 2-х місяців після припинення застосування препарату фінголімод. У невеликої кількості пацієнтів (N=10 для 1,25 мг, N=2 для 0,5 мг), у яких рівні АЛТ підвищувались більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН і які продовжували лікування препаратом ФІНГОЛІМОД МЕДЕК, рівні АЛТ повертались до нормальних протягом приблизно 5 місяців.

#### *Порушення з боку нервової системи*

У клінічних дослідженнях спостерігалися рідкісні випадки з боку нервової системи, що виникали у пацієнтів при лікуванні препаратом фінголімод у високих дозах (1,25 або 5,0 мг), включаючи ішемічний і геморагічний інсульт та неврологічні атипові розлади, такі як явища, подібні до гострого дисемінованого енцефаломієліту (ГДЕМ).

#### *Судинні реакції*

У пацієнтів, які застосовували препарат фінголімод у більш високих дозах (1,25 мг), рідко спостерігався розвиток облітеруючого захворювання периферичних артерій.

#### *Респіраторна система*

Незначні дозозалежні зменшення показників об'єму форсованого видиху (FEV1) і дифузійної здатності легенів для монооксиду вуглецю (DLCO) спостерігалися при застосуванні препарату фінголімод у перший місяць лікування та зберігалися стабільними згодом. На 24 місяці лікування відсоткове зменшення порівняно з початковими значеннями прогнозованого показника FEV1 становило 2,7 % для пацієнтів, які одержували фінголімод у дозі 0,5 мг, і 1,2 % для пацієнтів, які одержували плацебо, розходження полягало в тому, що це явище після відміни лікування зникло. Щодо показника DLCO зменшення на 24 місяці становило 3,3 % для пацієнтів, які одержували фінголімод у дозі 0,5 мг, і 2,7 % для пацієнтів, які одержували плацебо.

Директор  
Аленико О.В.





### *Лімфоми*

Були випадки розвитку лімфом різних видів у клінічних дослідженнях та при постмаркетинговому застосуванні, включаючи летальний випадок В-клітинної лімфоми, позитивної на вірус Епштейна–Барр (EBV). В клінічних дослідженнях імовірність виникнення лімфоми (В-клітин та Т-клітин) була вищою, ніж очікувалась у загальній популяції.

Повідомлялося також про тенденцію збільшення захворюваності на грибовидний мікоз. Повідомлялося про регресію шкірних уражень після припинення фінголімоду, що свідчить про сильну взаємодію з лікуванням фінголімодом та його імуносупресантним ефектом.

У осіб з індивідуальною непереносимістю будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості.

### *Гемофагоцитарний синдром*

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гемофагоцитарного синдрому (HPS) з летальним наслідком у пацієнтів, які отримували фінголімод, при розвитку інфекції. HPS є рідкісним захворюванням, яке було описано у зв'язку з розвитком інфекцій, імуносупресією і різними аутоімунними захворюваннями.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції про небажані реакції.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25° С в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 14 капсул у блистері, по 2 або по 6 блистерів в картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

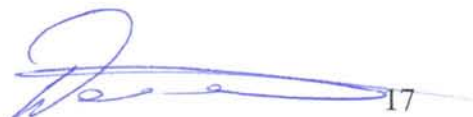
### **Виробник.**

Інтас Фармас'ютікалз Лімітед / Intas Pharmaceuticals Limited

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Плот №457, 458, Саркедж-Бавла Хайвей, селище Матода, Талука Сананд, Ахмедабад, Гуджарат 382210, Індія (IND) / Plot No. 457, 458, Sarkhej-Bavla Highway, Village Matoda, Taluka Sanand, Ahmedabad, Gujarat 382210, India (IND)

**Дата останнього перегляду.**



17