

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

Финголимод Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-№(004058)-(РГ-РУ)

Торговое наименование препарата: Финголимод Медисорб

Международное непатентованное или группированное наименование: финголимод

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

Действующее вещество: финголимода гидрохлорид (в пересчете на финголимод) 0,56 мг (0,50 мг);

Вспомогательные вещества: маннитол, магния стеарат;

Капсулы твердые желатиновые № 4: желатин, титана диоксид.

Описание: твердые желатиновые капсулы № 4 с корпусом белого цвета и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; селективные иммунодепрессанты.

Код ATХ: L04AA27

Фармакологические свойства

Механизм действия

Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимодфосфат. В наимолярных концентрациях финголимодфосфат связывается с S1P-рецепторами на поверхности лимфоцитов и быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), связываясь с S1P-рецепторами на поверхности нейронов. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимодфосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшение общего количества лимфоцитов.

Перераспределение лимфоцитов приводит к уменьшению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, в том числе воспалительными клетками Т17, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

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

Фармакодинамика

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

В начале лечения финголимодом в рекомендованной дозе отмечалось транзиторное снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение 6 часов после приема препарата, а 70% отрицательного хронотропного эффекта достигалось в первый день применения. ЧСС возвращалась к исходной в течение 1 месяца регулярному применению препарата.

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

В начальном применении финголимода отмечается увеличение числа предсердных экстасистол, не сопровождающееся увеличением частоты фибрилляции/трепетания предсердий, желудочковой аритмии или эктопии. Не отмечено влияния финголимода на уменьшение сердечного выброса.

Автономные функции сердца, в том числе циркадианская вариабельность ЧСС и реакция на физическую нагрузку, не изменяются под влиянием финголимода. Однократное и многократное применение финголимода в дозах 0,5 мг, 1,25 мг или 5 мг не ассоциируется с уменьшением оксигенации, уменьшением сатурации кислорода при физической нагрузке или увеличением реактивности дыхательных путей к метахолину. У пациентов, получавших финголимод, отмечалась нормальная бронходилатационный ответ на применение ингаляционных бета-агонистов.

При применении у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС, средний балл по шкале инвалидности EDSS 2,0) финголимод 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 увеличивалось время до наступления 3-месячного и 6-месячного периода подтвержденного прогрессирования нетрудоспособности (тогда какоелибо повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) в сравнении с плацебо. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с РРС на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивность воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

Фармакокинетика

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

Фармакологически активным метаболитом является финголимодфосфат.

Вспомогательные вещества

При приеме внутрь всасывается >85% дозы. Всасывание финголимода происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) 12-16 часов).

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

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

Распределение

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови 86%). 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%).

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200±260 л).

Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости было в 10000 раз меньше принятой дозы (0,5 мг).

Метabolizm

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энantiомера финголимода, и за счет окислительной биотрансформации, главным образом, изоферментом CYP4F2, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполарных аналогов финголимодцерамида.

Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23,3%), финголимодфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (M3 - кислый карбоксилатный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом M29 (8,9%) и M30 (7,3%)).

Выведение

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

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

Линейность

Концентрация финголимода и финголимодфосфата увеличиваются пропорционально дозе.

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

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

Сравнение финголимод-фосфата незначительно снижалась (на 34%), а AUC не менялась. По этой причине финголимод можно применять вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода в клетках крови 86%). 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%).

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200±260 л).

Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости было в 10000 раз меньше принятой дозы (0,5 мг).

Метabolizm

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энantiомера финголимода, и за счет окислительной биотрансформации, главным образом, изоферментом CYP4F2, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполарных аналогов финголимодцерамида.

Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23,3%), финголимодфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (M3 - кислый карбоксилатный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом M29 (8,9%) и M30 (7,3%)).

Выведение

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

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

Линейность

Концентрация финголимода и финголимодфосфата увеличиваются пропорционально дозе.

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

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

Распределение

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция финголимода 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%).

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около 1200±260 л).

Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании у здоровых добровольцев. В исследовании у 13 добровольцев с РС, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в равновесном состоянии, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости было в 10000 раз меньше принятой дозы (0,5 мг).

Метabolizm

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энantiомера финголимода, и за счет окислительной биотрансформации, главным образом, изоферментом CYP4F2, возможно, другими изоферментами CYP4F, с последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и путем формирования фармакологически неактивных неполарных аналогов финголимодцерамида.

Основной фермент, отвечающий за метаболизм финголимода, частично идентифицирован: это может быть CYP4F2 или CYP3A4. После однократного приема внутрь в плазме крови определялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23,3%), финголимодфосфат (10,3%), неактивные метаболиты (M3 - кислый карбоксилатный метаболит (8,3%), конъюгаты метаболитов с церамидом M29 (8,9%) и M30 (7,3%)).

Выведение

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

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

пациента.

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

Одновременное применение мощных индукторов изоферментов CYP450

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

Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших финголимод, отмечено развитие базально-клеточной карциномы и других новообразований кожи, включая злокачественную меланому, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, карциному из клеток Меркеля. Следует сохранять настороженность в отношении новообразований кожи, а в начале лечения рекомендуется провести медицинское обследование с осмотром кожных покровов. В последующем такое обследование рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев по усмотрению лечащего врача. При обнаружении поражений, вызывающих подозрения, пациента следует направить к дерматологу. Принимая во внимание риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентов, получающих финголимод, следует предупредить о необходимости использования средств защиты от УФ-излучения. На фоне применения финголимода пациенты не должны получать фототерапию с использованием УФ-излучения или фотокоимиотерапию РЧА.

Лимфома

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

Возврат активного заболевания (рецидив) после отмены терапии препаратом Финголимод Медисорб

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

Опухолеподобные очаги демиелинизации

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

Прекращение лечения финголимидом

После отмены лечения финголимидом необходимо 6-недельный интервал без лечения для выведения финголимода из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 месяца после последнего применения препарата Финголимид Медисорб, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1–2 месяцев после прекращения приема препарата Финголимид Медисорб возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратором.

Беременность, риск для плода и контрацепция

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

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

Пациенты 10–18 лет

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохранным репродуктивным потенциалом, контрацепция у женщины

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

Беременность

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

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

В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, в частности незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того, известно, что рецептор, на который действуют финголимод (рецептор сфинкзин 1-fosфата), участвует в формировании сосудов в эмбриогенезе. Даные по применению финголимода у беременных ограничены.

Женщинам, планирующим беременность, следует прекратить прием препарата за 2 месяца до зачатия.

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

- Врожденные пороки сердца, например дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло;
- Аномалии почек;
- Аномалии костно-мышечной системы.

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

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

Грудное вскармливание

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

Фертильность

Данные о клинических исследованиях не свидетельствуют о повышенном риске снижения fertильности на фоне применения финголимода.

Способ применения и дозы

Лечение следует начинать и проводить только под контролем врача, имеющего опыт лечения РС.

Дозы

Рекомендуемая доза препарата у детей и подростков старше 10 лет с массой тела > 40 кг и у взрослых составляет 0,5 мг (1 капсула) внутрь один раз в сутки вне зависимости от времени приема пищи.

Необходимо наблюдать пациента после применения первой дозы препарата однажды как при лечении препаратом Финголимод Медисорб, так и после приема первой дозы, в случае прерывания терапии:

- на 1 день и более в течение первых 2–х недель терапии;

- более чем на 7 дней на 3-й или 4-й неделю лечения;

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

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

Прекращение лечения финголимидом (см. раздел «Меры предосторожности при применении»)

После отмены лечения финголимидом необходим 6-недельный интервал без лечения для выведения финголимода из кровотока для того, чтобы финголимод вышелся из кровотока; такой срок определяется периодом полувыведения препарата. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1–2 месяца после последнего применения финголимидом, хотя в ряде случаев для полного восстановления требуется значительно больше времени. Поскольку при применении иммунодепрессантов в течение 1–2 месяцев после прекращения приема финголимидом Медисорб возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратором.

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

Пациенты старше 65 лет

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

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

Сахарный диабет

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

Пациенты младше 18 лет

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

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Данные по безопасности применения финголимода получены в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании III фазы с активным контролем у взрослых пациентов с рецидивирующими РС. Общее число пациентов, получавших финголимод в дозах 0,5 мг или 1,25 мг, составило 2431. В двухлетнем плацебо-контролируемом клиническом исследовании D2301 (FREEDOMS) было включено 854 взрослых пациентов, получавших финголимод и 418 взрослых пациентов, получавших плацебо. В двухлетнем плацебо-контролируемом клиническом исследовании D2309 (FREEDOMS II) было включено 728 взрослых пациентов с РС, получавших финголимод, и 355 взрослых пациентов, получавших плацебо. В обобщенных данных этих двух исследований при применении финголимода в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные реакции (НР): инфекции, макулярный отек и преходящая АВ-блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота > 10%) при применении финголимода в дозе 0,5 мг наблюдались грипп, синусит, головная боль, диарея, боли в спине, повышение активности «печечночных» ферментов и кашель. Самой частой причиной прекращения терапии финголимодом (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2,2%).

НР в однолетнем исследовании D2302 (TRANSFORMS), включающем 849 взрослых пациентов, были сходны с плацебо-контролируемыми исследованиями с учетом различий в продольности исследования.

Резюме нежелательных реакций

Ниже представлены НР, выявленные в результате клинических исследований. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна – прогрессирующая макулярная инфекционная патология (ПМИ)**, криптококковые инфекции**.

Добротакальные, злокачественные и неизлечимые новообразования (включая кисты и полипы); неизвестные аномалии развития (включая макулярную меланому***); очень редко – базально-клеточная карцинома; нечасто – злокачественная меланома***; редко – лимфома***, плоскоклеточная карцинома***; очень редко – саркома Капоши***; частота неизвестна – карцинома из клеток Меркеля***.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – лимфома, лейкемия; нечасто – тромбоцитопения; частота неизвестна – периферические отеки***.

Нарушения со стороны сердца: частота – брадикардия, АВ-блокада; очень редко – инверсия зубца Т***.

Нарушения со стороны сосудов: частота – повышение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель; частота – одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: частота – диарея; нечасто – тошнота***.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – поражение печени***.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота – экзема, алопеция, кожный зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: частота – повышенные активности «печечночных» ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), САСТ); частота – повышение концентрации триглицеридов крови; нечасто – нейтропения; частота неизвестна – снижение массы мышц.

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

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

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

**** – категория частоты встречаемости и оценка рисков основана на расчете на >24000 пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг в клинических исследованиях.

** – НР не отмечалась в исследованиях FREEDOMS, FREEDOMS II и TRANSFORMS. Частота указана из расчета на 10000 пациентов, получавших финголимод в группе плацебо.