

Пам'ятка для лікарів:

Огляд рекомендацій

ПІБ пацієнта: _____

Ця інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я, які призначають фінголімод. Ця інформація може бути передана особисто зазначеним вище спеціалістам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження цієї інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

На допомогу практикуючому лікарю. Видано в рамках програми по управлінню ризиками. Не є рекламою.

При виникненні побічних реакцій необхідно повідомляти Державний експертний центр

за телефоном +38 044 202 17 00 або за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>, а також Представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні за телефоном +38 044 389 39 30.

За додатковою інформацією звертайтеся в представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні: м. Київ, 04073, просп. С. Бандери, 28а, БЦ SP Hall.

ID code 14559/GIL/12/2019/1

Відбір пацієнтів для лікування препаратом Гіленія¹ (фінголімод)

Гіленія підходить для застосування в дорослих пацієнтів з метою лікування високоактивного рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу (РРРС)*. Лікування препаратом Гіленія підходить багатьом пацієнтам. У цьому розділі наведено інформацію про пацієнтів, яким препарат Гіленія протипоказаний або не рекомендований.

Початок лікування

Після початку лікування Гіленія спричиняє тимчасове зменшення частоти серцевих скорочень і може спричинити затримку передсердно-шлуночкової провідності. Усі пацієнти потребують спостереження протягом щонайменше 6 годин після початку лікування. Нижче наведено короткий огляд вимог щодо спостереження. Більш детальну інформацію див. на стор. 4.

Кому підходить препарат

Дорослим пацієнтам з високоактивним РРРС, у яких була відсутня відповідь на повний курс щонайменше однієї відповідної хворобо-модифікувальної терапії або у яких зазначають швидке прогресування і тяжку форму РРРС*.

Протипоказання

Пацієнти з діагнованим синдромом імунодефіциту, підвищеним ризиком розвитку опортуністичних інфекцій (у тому числі пацієнти з ослабленим імунітетом), тяжкими гострими інфекціями, активними хронічними інфекціями, діагнованими активними злоякісними новоутвореннями, тяжким порушенням функції печінки, тяжкою серцевою аритмією, що потребує лікування із застосуванням протиаритмічних засобів Іа або ІІІ класу, пацієнти з атріовентрикулярною блокадою Мобітца ІІ типу другого ступеня, атріовентрикулярною блокадою третього ступеня або синдромом слабкості синусового вузла (за відсутності кардіостимулятора), пацієнти з початковим інтервалом QTc \geq 500 мс, пацієнти, які протягом попередніх 6 місяців перенесли інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, інсульт / транзиторну ішемічну атаку, декомпенсовану серцеву недостатність або серцеву недостатність класу ІІІ/ІV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, вагітні жінки, жінки з репродуктивним потенціалом, які не використовують ефективні методи контрацепції, а також пацієнти з гіперчутливістю до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

У таких пацієнтів не слід застосовувати препарат Гіленія

- Жінки, які годують груддю

Препарат не рекомендований

Застосування можна розглядати лише після ретельного аналізу ризиків і переваг та консультації з кардіологом

Синоатріальна блокада серця, симптоматична брадикардія або повторюване синкопе в анамнезі, значне подовження інтервалу QT[†], зупинка серця в анамнезі, неконтрольована артеріальна гіпертензія або тяжке апное уві сні

- ▶ **Рекомендується проводити розширений моніторинг щонайменше до наступного дня**
- ▶ **Щоб дізнатися про належний контроль під час отримання першої дози, зверніться до кардіолога**

Застосування бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів для зниження частоти серцевих скорочень[‡] або інших речовин, що зменшують частоту серцевих скорочень[§]

- ▶ **Щоб дізнатися про можливості переходу на препарати, які не зменшують частоту серцевих скорочень, зверніться до кардіолога**
- ▶ **Якщо заміна лікарського засобу неможлива, продовжуйте спостереження щонайменше до наступного дня**

* Препарат Гіленія показаний для застосування як хворобо-модифікувальна терапія для лікування високоактивного рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу в таких груп дорослих: пацієнти з високоактивним захворюванням, незважаючи на отримання повного та належного курсу лікування щонайменше однією хворобо-модифікувальною терапією, пацієнти зі швидким прогресуванням і тяжкою формою рецидивно-ремітуючого розсіяного склерозу, що визначається як 2 або більше рецидивів на рік, і з 1 або більше уражень за даними МРТ головного мозку з гадолінієм або зі значним збільшенням навантаження T2-ураження, у порівнянні з попередніми результатами нещодавно проведеної МРТ.

[†] QTc > 470 мс (дорослі жінки), > 460 мс (дівчата) або > 450 мс (дорослі чоловіки та хлопці).

[‡] Включаючи верапаміл або дилтіазем.

[§] Включаючи протиаритмічні засоби класу Іа та ІІІ, івабрадин, дигоксин, препарати антихолінергастери або пілокарпін.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гіленія, Наказ МОЗ України від 15.09.2016 № 973. Реєстраційне посвідчення № UA/11704/01/01

Рекомендовані кроки в лікуванні пацієнтів препаратом Гіленія

Перелік-пам'ятка і схема нижче призначені для використання як допоміжні інструменти в лікуванні пацієнтів препаратом Гіленія. Вони містять опис основних етапів, а також інформацію, яку слід врахувати на початку лікування, під час його продовження або припинення.

Перед початком лікування

- Лікування препаратом Гіленія не рекомендоване таким пацієнтам, окрім випадків, коли очікувані переваги перевищують можливі ризики:
 - Пацієнти із синоатріальною блокадою серця, симптоматичною брадикардією або повторюваним синкопе в анамнезі, значним подовження інтервалу QT*, зупинкою серця в анамнезі, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або тяжким апное уві сні
- Щоб дізнатися про належний контроль на початку лікування, зверніться до кардіолога; рекомендується проводити розширений моніторинг щонайменше до наступного дня
 - Пацієнти, які отримують супутню терапію бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, що зменшують частоту серцевих скорочень (наприклад, верапаміл або дилтіазем), або іншими речовинами, що зменшують частоту серцевих скорочень (наприклад, івабрадин, дигоксин, препарати антихолінестерази або пілокарпін)
- Щоб дізнатися про можливості переходу на препарати, які не зменшують частоту серцевих скорочень, зверніться до кардіолога перед початком лікування
- Якщо припинення препарату, який зменшує частоту серцевих скорочень, неможливе, зверніться до кардіолога, щоб дізнатися про найбільш доцільне спостереження на початку лікування; рекомендується спостереження щонайменше до наступного дня
- Слід переконатися, що пацієнти одночасно не приймають протиаритмічні засоби класу Ia або III
- Виконати електрокардіографію (ЕКГ) і виміряти артеріальний тиск (АТ)
- Уникати супутнього застосування протипухлинних, імуномодуляторних або імуносупресивних препаратів через ризик адитивного ефекту на імунну систему. З цієї ж причини рішення щодо довготривалого супутнього лікування кортикостероїдами слід приймати дуже обережно
- Отримати результати вимірювання рівнів трансаміназ і білірубіну (протягом останніх 6 місяців)
- Отримати результати загального аналізу крові (протягом останніх 6 місяців або після припинення попередньої терапії)
- Повідомити жінок з репродуктивним потенціалом про те, що препарат Гіленія протипоказаний вагітним жінкам і жінкам з репродуктивним потенціалом, які не використовують ефективні методи контрацепції
- Гіленія має тератогенний ефект. Перш ніж розпочинати лікування жінок з репродуктивним потенціалом, необхідно отримати негативний результат тесту на вагітність і повторювати такий тест через певні проміжки часу протягом усього періоду лікування
- Повідомити жінок з репродуктивним потенціалом про серйозні ризики для плода з боку препарату Гіленія
- Видати всім пацієнтам та особам, які доглядають пацієнтів, картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- Надати консультацію жінкам з репродуктивним потенціалом щодо уникнення вагітності та використання ефективних методів контрацепції під час лікування і протягом 2 місяців після припинення лікування. Для консультування слід використовувати картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- У пацієнтів з тяжкою активною інфекцією слід відкласти лікування до усунення цього стану
- У постмаркетингових умовах зазначали інфекції, спричинені вірусом папіломи людини (ВПЛ), зокрема
- папіломи, дисплазію, бородавки та рак, пов'язаний з ВПЛ. Пацієнтам рекомендований скринінг на рак (включаючи мазок Папаніколау) і вакцинація проти ВПЛ відповідно до стандартів лікування
- У пацієнтів, в анамнезі яких відсутня підтверджена лікарем вітряна віспа або відсутнє документальне підтвердження вакцинації проти вітряної віспи, необхідно виконати дослідження на антитіла проти вірусу вітряної віспи. У випадку отримання негативного результату рекомендовано виконати повний курс вакцинації проти вірусу вітряної віспи та відкласти початок лікування на 1 місяць для отримання повноцінного ефекту вакцинації
- Виконати офтальмологічне обстеження в пацієнтів з увеїтом в анамнезі або з цукровим діабетом
- Виконати дерматологічне обстеження. Пацієнта слід направити до дерматолога за наявності підозрілих утворень, що можуть вказувати на базальноклітинну карциному або інші шкірні новоутворення (включаючи злоякісну меланому, плоскоклітинний рак, саркому Капоші та карциному клітин Меркеля)
- Надати пацієнтам, батькам і особам, які доглядають за пацієнтами, відповідні настанови

* QTc > 470 мс (дорослі жінки), > 460 мс (дівчата) або > 450 мс (дорослі чоловіки та хлопці).

Алгоритм початку лікування

Усі пацієнти потребують спостереження протягом щонайменше 6 годин після початку лікування, як це описано в наведеному нижче алгоритмі.

Також слід дотримуватися вказаного порядку під час відновлення лікування, якщо застосування препарату Гіленія було припинено:

- на 1 день або більше протягом перших 2 тижнів лікування;
- на понад 7 днів протягом 3–4-го тижня лікування;
- на понад 2 тижні після першого місяця лікування.

Крім того, у випадку лікування пацієнтів, у яких застосування препарату Гіленія не рекомендоване (див. стор. 2), слід проконсультуватися з кардіологом щодо належного спостереження: у цій групі рекомендованим є спостереження щонайменше до наступного дня.

Спостереження протягом щонайменше 6 годин

- Виконати початкову ЕКГ і виміряти АТ
- Проводити спостереження протягом щонайменше 6 годин на предмет ознак і симптомів брадикардії, з щогодинним вимірюванням пульсу й АТ. Якщо в пацієнта наявні симптоми, слід продовжувати спостереження до їх зникнення
 - Рекомендована безперервна (у режимі реального часу) ЕКГ протягом 6 годин
- Виконати ЕКГ через 6 годин

Чи потребував пацієнт медикаментозного втручання в будь-який час у період спостереження?



НІ

▶ ТАК

Виконуйте спостереження в медичній установі до наступного ранку. Спостереження після отримання першої дози слід повторити після отримання другої дози препарату Гіленія

Чи сталася атріовентрикулярна блокада третього ступеня в будь-який час у період спостереження?



НІ

▶ ТАК

Продовжуйте спостереження щонайменше до наступного ранку до зникнення зазначених явищ

Чи відповідав пацієнт будь-яким з таких критеріїв наприкінці періоду спостереження?

ЕКГ вперше виявила атріовентрикулярну блокаду другого ступеня чи вище або інтервал QT \geq 500 мс



НІ

▶ ТАК

Продовжуйте спостереження щонайменше до наступного ранку до зникнення зазначених явищ

Чи є ЧСС наприкінці періоду спостереження найменшою з моменту отримання першої дози?



НІ

▶ ТАК

Продовжте час спостереження щонайменше на 2 години до збільшення частоти серцевих скорочень

Спостереження після отримання першої дози завершено

Під час лікування

- Слід розглянути можливість повного офтальмологічного обстеження:
 - Через 3–4 місяці після початку лікування для раннього виявлення порушення зору через медикаментозний макулярний набряк
 - Під час лікування в пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі
- Слід проконсультувати пацієнтів щодо необхідності негайно повідомляти лікареві про ознаки та симптоми інфекції
 - Потрібно в найкоротший термін розпочинати протимікробне лікування за показаннями
 - Виконати швидко діагностичну оцінку пацієнтів із симптомами та ознаками, що відповідають криптококовому менінгіту, та розпочати відповідне лікування у випадку виявлення захворювання
 - Повідомлення щодо криптококового менінгіту (іноді фатального) отримували приблизно після 2–3 років лікування, проте точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий
 - Слід відстежувати наявність клінічних симптомів або даних МРТ, що свідчать про прогресивну мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ). У випадку підозри на ПМЛ лікування препаратом Гіленія слід відкласти до виключення ПМЛ
 - Випадки ПМЛ зазначали приблизно після 2–3 років монотерапії, проте точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий
 - У випадку тяжких інфекцій лікування слід відкласти
- Необхідно регулярно виконувати загальний аналіз крові під час лікування, через 3 місяці та щонайменше 1 раз на рік надалі. Якщо рівень лімфоцитів становить $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$, лікування слід перервати
- Слід визначати рівень печінкових трансаміназ через 1, 3, 6, 9 і 12 місяців та регулярно надалі або в будь-який час за наявності ознак або симптомів дисфункції печінки
 - Слід визначати ці показники частіше, якщо рівні печінкових трансаміназ у понад 5 разів перевищують верхню межу норми, та перервати лікування, якщо рівні печінкових трансаміназ залишаються більшими за цей рівень, до їх нормалізації*
- Під час лікування і протягом 2 місяців після лікування:
 - Вакцинація може бути менш ефективною
 - Живі ослаблені вакцини можуть нести ризик інфекції, тому їх застосування слід уникати
- Під час лікування жінки мають уникати вагітності. Якщо жінка завагітніла, слід припинити лікування. Необхідно надати консультацію про ризик шкідливого впливу на плід, пов'язаний з лікуванням, і виконати УЗД. Лікування препаратом Гіленія слід припинити за 2 місяці до планування вагітності, враховуючи можливе повернення активності захворювання після припинення лікування. Необхідно виконати УЗД і надати медичні рекомендації щодо шкідливої дії препарату Гіленія на плід
- Жінкам з репродуктивним потенціалом слід рекомендувати використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та щонайменше протягом 2 місяців після припинення лікування.
- Потрібно регулярно проводити тест на вагітність
- Жінок з репродуктивним потенціалом слід регулярно інформувати про серйозні ризики для плода з боку препарату Гіленія
- Слід забезпечити регулярні консультації жінок з репродуктивним потенціалом, використовуючи картку-нагадування для пацієнтів щодо вагітності
- Для того, щоб допомогти визначити ефекти препарату Гіленія у вагітних жінок з РС, лікарів просять передавати інформацію про вагітних пацієток, які могли зазнавати дії препарату Гіленія в будь-який час протягом вагітності (за 8 тижнів до останньої менструації та надалі) в компанію «Новартіс» за телефоном +38 044 389 39 30 або на сайті <https://psi.novartis.com> для проведення моніторингу цих пацієнтів у рамках Програми інтенсивного спостереження результатів вагітності (PRIM).
- Рекомендовано уважно відстежувати ознаки базальноклітинної карциноми та інших шкірних новоутворень шляхом обстеження шкіри кожні 6–12 місяців і направлення пацієнта до дерматолога у випадку виявлення підозрілих уражень
 - Слід застерігати пацієнтів від дії прямих сонячних променів без захисних засобів
 - Слід переконатися, що пацієнти не отримують супутню фототерапію УФ-випромінюванням у ділянці В або ПУВА-фотохіміотерапію
- Гіленія має імуносупресивний ефект і може збільшувати ризик розвитку лімфом (включаючи фунгоїдний мікоз) та інших злоякісних новоутворень (зокрема новоутворень шкіри), а також серйозних опортуністичних інфекцій. Спостереження слід проводити з відстеженням злоякісних новоутворень шкіри та фунгоїдного мікозу. Слід ретельно спостерігати пацієнтів під час лікування, зокрема пацієнтів із супутніми станами або відомими факторами, такими як попередня імуносупресивна терапія; у випадку підозри ризику терапію слід припинити
- Повідомлялося про випадки судом, зокрема епілептичного стану. Рекомендовано уважно відстежувати ознаки судом, зокрема в пацієнтів з фоновими захворюваннями або епілепсією у власному або сімейному анамнезі
- У всіх пацієнтів слід щороку проводити повторну оцінку переваг і ризиків лікування препаратом Гіленія

* У випадку відновлення лікування слід застосовувати затверджену дозу 0,5 мг 1 раз на добу оскільки інші дози затверджено не було.

Після припинення лікування

- Повторити спостереження після першої дози, як на початку лікування, якщо лікування було припинено:
 - на 1 або більше днів протягом перших 2 тижнів лікування;
 - на понад 7 днів протягом 3–4-го тижнів лікування;
 - на понад 2 тижні після 1 місяця лікування
- Нагадати пацієнтам щодо необхідності повідомляти про ознаки та симптоми інфекції своєму лікарю протягом 2 місяців після припинення лікування
- Рекомендувати пацієнтам уважно відстежувати ознаки менінгіту і ПМЛ
- Проінформувати жінок з репродуктивним потенціалом про необхідність ефективної контрацепції протягом 2 місяців після припинення лікування через серйозні ризики для плода з боку препарату Гіленія
- Рекомендувати жінкам, які припинили лікування препаратом Гіленія та планують вагітність, що активність захворювання може повернутися знову
- Рекомендовано уважно відстежувати можливість тяжкого загострення захворювання після припинення лікування
 - У випадках тяжкого загострення слід за необхідності розпочинати відповідне лікування

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГІЛЕНІЯ* (фінголімод)

Увага: перш ніж призначати, проконсультуйтеся з короткими характеристиками продукту

Склад: діюча речовина: fingolimod;
1 капсула містить 0,5 мг фінголімоду (у вигляді гідрохлориду);

допоміжні речовини: маніт (E 421), магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді. Основні фізико-хімічні властивості: капсули з білим непрозорим корпусом і яскраво-жовтою непрозорою кришкою; радіальне тиснення чорним чорнилом "FTY 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.

Показання.

Гіленія показана 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 гадолінієпідсилених 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 і 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 імуно-модулюючі 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 препаратом Гіленія, а також протягом 2-х місяців після закінчення лікування. Застосування живих атенуєваних 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 Гіленія, 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 кетоконазолом 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 СУР3А4 (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 АUC фінголімоду та його метаболіту приблизно на 40 %. Інші сильні індуктори ферменту СУР3А4, наприклад рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, ефавіренц і зв'язані, можуть знижувати АUC 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 зв'язано не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика потенційних взаємодій не свідчить про значний вплив флуоксетину, пароксетину (потужні інгібітори СУ2D6) 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 СУР450 або субстратами основних білків-переносників. При одночасному застосуванні фінголімоду з циклоспорином жодних змін в експозиції циклоспоринової або фінголімоду відзначено не було. Таким чином, не передбачається, що фінголімод буде впливати на фармакокінетику лікарських засобів, що є субстратами ізоферменту СУР3А4. 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.

Брадикардія

Початок лікування препаратом Гіленія 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 м-

сяця. Патологічні зміни провідності були, як правило, тимчасовими та асимптомними. Ці зміни зазвичай не вимагали проведення лікування і зникли протягом перших 24 годин при продовженні лікування. У разі необхідності зниження частоти серцевих скорочень, індуковане фінголімодом, можна припинити парентеральним введенням атропіну або ізопреналіну. Початок лікування препаратом Гіленія 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 Гіленія в клінічних випробуваннях. Аномалії провідності зазвичай були тимчасовими, безсимптомними, як правило, не потребували лікування і вжиття заходів протягом перших 24 годин лікування. Поодинокі випадки перехідного процесу, що спонтанно знімають повністю атріовентрикулярну блокаду було зареєстровано під час постмаркетингового використання Гіленія.

До застосування препарату 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 брадикардії, 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, слід проводити моніторинг протягом ночі в умовах медичного закладу.

Якщо частота серцевих скорочень на 6-й годині є найнижчою з моменту застосування першої дози (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 і 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 Гіленія 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

Гіленія протипоказано.

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

Застосування препарату Гіленія пацієнтам з аритміями, що вимагають лікування антиаритмічними препаратами класу Ia (такими як хінідин, дизопірамід) або класу III (такими як аміодароном, соталолом) не досліджували. Антиаритмічні препарати класу Ia і класу III асоційовані з випадками піруетної тахікардії (torsades de pointes) у пацієнтів

з брадикардією. Оскільки початок застосування препарату Гіленія супроводжується зниженням частоти серцевих скорочень, препарат Гіленія протипоказано призначати одночасно з такими лікарськими засобами. Досвід застосування препарату Гіленія 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, антихолінергічні засоби або пілокарпін), обмежений. Оскільки на початку лікування препаратом Гіленія також відзначалося зменшення частоти серцевих скорочень, супутнє застосування цих засобів під час початку лікування препаратом Гіленія може супроводжуватися розвитком тяжкої брадикардії та блокади серця. Через можливий адитивний вплив на частоту серцевих скорочень лікування препаратом Гіленія в більшості випадків не слід призначати пацієнтам, які одержують супутню терапію цими засобами. Призначення препарату Гіленія цим пацієнтам можливе, лише якщо очікувана користь переважає ризик. У разі призначення лікування препаратом Гіленія 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.

У постреєстраційний період спостерігалися окремі явища затримки початку дії протягом

24 годин після першого прийому препарату, включаючи тимчасову асистолію та летальний випадок з невідомої причини. Інтерпретація цих випадків ускладнювалася застосуванням пацієнтами препаратів супутньої терапії та/або попередньо існуючим захворюванням. Взаємозв'язок цих явищ із застосуванням препарату Гіленія залишається невизначеним.

Таким чином, всі пацієнти повинні перебувати під спостереженням лікаря протягом 6 годин для виявлення ознак та симптомів брадикардії. Як тільки після прийому препарату 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 Гіленія 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 введення 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, коли ще спостерігалася негативна хронотропна дія фінголімоду, лікування цим засобом призводило до подовження інтервалу QTc з верхньою межею 90 % ДІ I13,0 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 Гіленія 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 Гіленія 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 <0,2x10⁹/л, слід тимчасово припинити лікування до нормалізації показника, тому що в клінічних дослідженнях лікування фінголімодом тимчасово припиняли у пацієнтів з абсолютною кількістю лімфоцитів <0,2x10⁹/л. Початок лікування препаратом Гіленія слід відкласти у пацієнтів з гострим інфекційним захворюванням в активній стадії до її завершення.

До початку терапії препаратом Гіленія слід оцінити статус імунітету пацієнтів до varicella (вітряної віспи). Рекомендується, щоб до початку терапії препаратом Гіленія 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 Гіленія пацієнти з негативними результатами аналізу на наявність антитіл одержали повний курс щеплення від вітряної віспи, після чого початок лікування препаратом Гіленія слід відкласти на 1 місяць до розвитку повного ефекту вакцинації.

Дія препарату Гіленія на імунну систему може підвищити ризик розвитку інфекцій, у тому числі опортуні-

стичних. Тому слід застосовувати ефективні методи діагностики та лікування для пацієнтів із симптомами інфекційного захворювання, що виникло під час лікування. Протягом лікування препаратом Гіленія пацієнтів слід проінформувати про необхідність повідомляти лікарів про симптоми інфекційних захворювань. Слід розглянути тимчасове припинення застосування препарату Гіленія 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.

У післяреєстраційному періоді 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 наталіумабу, хоча точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий. Додаткові випадки ПМЛ мали місце у пацієнтів, які раніше приймали наталіумаб, прийом якого, як відомо, асоціюється з ПМЛ. ПМЛ може розвинутиися виключно 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 Гіленія 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 Гіленія 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 Гіленія. Під час проведення клінічних досліджень у 8 % пацієнтів, які одержували лікування фінголімодом у дозі 0,5 мг, спостерігалося 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 виникло 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 Гіленія не досліджувався у пацієнтів з тяжкими поперечно існуючими порушеннями функції печінки (класу С за Чайлдом-П'ю). Препарат Гіленія 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 Гіленія. 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 у 5 разів порівняно з ВМН лікування препаратом Гіленія 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 Гіленія (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 Гіленія у пацієнтів із попередньо існуючим захворюванням печінки, немає, слід дотримуватися обережності при призначенні препарату Гіленія 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 Гіленія. 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 були допущені до участі у передмаркетингових клінічних дослідженнях, і слід дотримуватися особливих застережних заходів при одержанні пацієнтами з неконтрольованою гіпертензією лікування препаратом Гіленія.

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу у пацієнтів, які застосовували фінголімод у дозі 0,5 мг, спостерігалось підвищення середнього показника систолического тиску приблизно на

3 мм рт.ст. і діастолічного тиску приблизно на 1 мм рт.ст., що вперше відзначалось 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 Гіленія 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 Гіленія з 1-го місяця лікування і зберігалися стабільними згодом. Препарат Гіленія 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 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 судом. 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 Гіленія.

Попереднє лікування імунодепресантами або імунодедуляторами

Не проводилось досліджень з метою оцінки ефективності та безпеки препарату Гіленія при переведенні пацієнтів із терапії терифлуномідом, диметилфумаратом або алетмузумабом на Гіленію. При переведенні пацієнтів з іншого препарату, що модифікує захворювання, на Гіленію 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 Гіленія, щоб переконатися, що ефект попередньої терапії на імунну систему (тобто цитопенія) вже усунений. *Інтерферону бета, глатирамеру ацетат або диметилфумарат*

Зазвичай прийом препарату Гіленія 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 Гіленія. 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 характеристичній лікарського засобу терифлуномід, рекомендується процедура прискореної елімінації або ж як альтернатива – період вимивання не менше 3,5 місяця.

Алетмузумаб

Алетмузумаб має глибокий і тривалий імуносупресивний ефект. Оскільки фактична тривалість цього ефекту невідома, не рекомендується розпочинати терапію препаратом Гіленія після застосування алетмузумабу, 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 СУР450

Слід з обережністю застосовувати фінголімод разом з потужними індукторами СУР450. 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 Гіленія. Рекомендується посилене спостереження щодо виникнення уражень шкіри, а також медична оцінка шкіри на початку лікування, 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 Гіленія 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 Гіленія 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 Гіленія 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 Гіленія, рекомендується припинити застосування препарату.

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

Період годування груддю

Фінголімод проникав 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.

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

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 і 4 тижня лікування;
- більше 2-х тижнів після одного місяця лікування.

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

Дозування для окремих груп пацієнтів

Порушення функції нирок

Застосування препарату Гіленія 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 тяжкого ступеня.

Порушення функції печінки

Препарат Гіленія не слід застосовувати пацієнтам з тяжкими 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 Гіленія слід застосовувати з обережністю пацієнтам віком від 65 років, оскільки недостатньо даних щодо безпеки та ефективності.

Пацієнти з діабетом

Застосування препарату Гіленія хворим на розсіяний склероз із супутнім цукровим діабетом не вивчали. Препарат Гіленія 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 Гіленія дітям (віком від 0 до 18 років) не встановлені. Наявні дані не дають змоги дати рекомендації щодо дозування.

Передозування.

Разові дози, що до 80 разів вищі за рекомендовану дозу (0,5 мг), добре переносились здоровими добровольцями. Стосовно дози 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 Гіленія 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 Гіленія, 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 виявлено АВ-блокаду другого ступеня чи вище, або якщо інтервал QTc і 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 Гіленія в дозі 0,5 мг в дослідженнях D2301 (FREEDOMS) і D2309 (FREEDOMS II). 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.

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 FREEDOMS, FREEDOMS II і TRANSFORMS. Категорія частоти ґрунтується на розрахунковій експозиції близько 10 000 пацієнтів, які отримували фінголімод в усіх клінічних дослідженнях.

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

*** Побічні реакції зі спонтанних повідомлень та літератури.

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 7 капсул у блістері; по 1 блістеру у коробці з картону пакувального. По 14 капсул у блістері; по 2 блістери у коробці із картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Новартіс Фарма Штейн АГ/
Novartis Pharma Stein AG.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцарія/
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland.

Для нотаток

Для нотаток

ПІБ пацієнта: _____

Ця інформація призначена для спеціалістів сфери охорони здоров'я, які призначають фінголімод. Ця інформація може бути передана особисто зазначеним вище спеціалістам сфери охорони здоров'я. Розповсюдження цієї інформації будь-якими іншими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, забороняється.

На допомогу практикуючому лікарю. Видано в рамках програми по управлінню ризиками.

Не є рекламою.

При виникненні побічних реакцій необхідно повідомляти Державний експертний центр за телефоном +38 044 202 17 00 або за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>, а також Представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні за телефоном +38 044 389 39 30.

За додатковою інформацією звертайтеся в представництво «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні: м. Київ, 04073, просп. С. Бандери, 28а, БЦ SP Hall.

ID code 14559/GIL/12/2019/1