Несклер

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, с белым корпусом и голубой крышечкой; содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

	1 капс.
финголимода гидрохлорид	0.56 мг,
что соответствует содержанию финголимода	0.5 мг

Вспомогательные вещества: лактулоза - 47.45 мг, повидон - 1.04 мг, полиэтиленгликоль 6000 - 0.95 мг.

7 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
7 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
7 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.
14 шт. - флаконы пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (SIP-рецепторов). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимодфосфата. В наномолярных концентрациях финголимодфосфат связывается с SIP-рецепторами 1, 3 и 4 типов на поверхности лимфоцитов и быстро проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер, связываясь с SIP-рецепторами 1, 3 и 5 типов на поверхности нейронов. Связываясь с SIP-рецепторами лимфоцитов, финголимодфосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме. При этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов в организме.

Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

В течение 4-6 часов после однократного приема препарата в дозе 0,5 мг число лимфоцитов крови снижается приблизительно до 75% от исходного значения. При длительном ежедневном приеме препарата число лимфоцитов продолжает снижаться в течение 2-х недель, достигая минимального показателя 500 клеток/мкл или приблизительно 30% от исходного уровня. У 18% больных отмечалось (по крайней мере однократное) снижение числа лимфоцитов ниже 200 клеток/мкл. При регулярном приеме препарата снижение числа лимфоцитов сохранялось. Поскольку большинство Т- и В-лимфоцитов постоянно проходят через лимфоидные органы, влияние финголимода на эти клетки выражено в наибольшей степени. Однако около 15-20% Т-лимфоцитов, являющихся эффекторными клетками иммунной 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 числа лимфоцитов. Нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после прекращения лечения. Постоянный прием финголимода приводит к небольшому снижению числа нейтрофилов приблизительно до 80% от исходного показателя. Моноциты не подвержены воздействию финголимода.

При применении препарата у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (средний балл по шкале инвалидности по EDSS 2.0) финголимод в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических проявлений болезни на 54%. При приеме препарата у 70% пациентов отмечалась стабильная ремиссия в течение 2-х лет (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Финголимод достоверно снижал риск прогрессирования нетрудоспособности, достоверно увеличивал время до наступления 3-месячного и 6-месячного периода подтверждения прогрессирования нетрудоспособности (оцениваемого как повышение оценки по шкале EDSS от исходных показателей) по сравнению с плацебо. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у больных ремиттирующим рассеянным склерозом на фоне лечения финголимодом подтверждают значительное снижение активности течения заболевания (интенсивности воспалительного процесса в ЦНС, размеров и количества очагов демиелинизации).

Фармакокинетика

Фармакологически активным метаболитом является (S)-энантиомер финголимодфосфата.

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбируется > 85% дозы. Абсорбция финголимода происходит медленно (время достижения максимальной концентрации в плазме крови, t_{max}12-16 ч).

Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 1-2 месяцев регулярного приема препарата (1 раз в сутки). Равновесная концентрация финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. После многократного приема 0,5 мг 1 раз в сутки концентрации финголимода и финголимодфосфата повышаются, вероятно, пропорционально дозе.

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

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%). Связь финголимода и финголимодфосфата с белками плазмы не изменяется у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (объем распределения около (1200±260) л). Финголимод проникает в головной мозг, что было показано в клиническом исследовании на здоровых добровольцах.

В исследовании у 13 добровольцев с ремитирующим рассеянным склерозом, получившим в равновесном состоянии финголимод в дозе 0,5 мг, количество финголимода (или финголимодфосфата) в семенной жидкости оказалось в 10000 раз ниже, чем исходная доза (0,5 мг).

Метаболизм

Биотрансформация финголимода у человека происходит путем обратной стереоселективной фосфориляции до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимодфосфата, и путем окислительной биотрансформации через изофермент цитохрома CYP4F, преимущественно CYP4F2, и последующего распада подобно жирным кислотам до неактивных метаболитов, а также путем образования фармакологически неактивных неполярных церамидных аналогов финголимода.

После однократного приема финголимода внутрь, основными финголимод-родственными компонентами в крови в течение 34 дней после приема, являются финголимод (23,3%), финголимодфосфат (10,3%) и неактивные метаболиты (метаболит М3 карбоновой кислоты (8,3%), метаболит церамида М29 (8,9%) и метаболит церамида М30 (7,3%)).

Выведение

Показатель клиренса финголимода из крови составляет (6,3±2,3) л/ч, а среднее ожидаемое конечное Ty_2 составляет 6-9 дней. Уровни финголимода и финголимодфосфата снижаются аналогично в терминальной фазе, что приводит к подобному $T_{1/2}$. После перорального применения 81% дозы медленно выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Финголимод и финголимодфосфат не выводятся в интактном виде с мочой, но являются основными компонентами метаболитов препарата в кале, где количество каждого составляет <2,5% дозы. Через 34 дня выведение принятой дозы составляет 89%.

Характеристики у отдельных групп пациентов.

Фармакокинетика финголимода и финголимодфосфата не отличается у мужчин и женщин, у пациентов разного этнического происхождения. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени приводит к повышению AUC на 34 и 14% для финголимода и финголимодфосфата, соответственно.

Финголимод следует применять с осторожностью пациентам с легкими и средними нарушениями функции печени: при этом AUCфинголимода увеличивается на 12 и 44 % соответственно. У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени (классы B и C по Чайлд-Пью) период полувыведения препарата увеличивается приблизительно на 50%.

Механизм выведения и результаты исследований популяционной фармакокинетики указывают на то, что коррекции дозы не требуется для пациентов пожилого возраста. Следует с осторожностью применять препарат Несклер у пациентов в возрасте старше 65 лет вследствие ограниченного клинического опыта.

Фармакокинетика препарата Несклер у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

Показания к применению:

Для монотерапии взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим, ремитирующим рассеянным склерозом, для следующих групп пациентов:

— пациенты с высокой активностью заболевания, несмотря на проведение терапии, по крайней мере, одним препаратом, модифицирующим течение заболевания. Эти пациенты могут быть определены, как «не ответившие» на полный, адекватно назначенный курс терапии (в общем случае - не менее года лечения), одним видом терапии, модифицирующем течение заболевания. У пациентов должен присутствовать как минимум 1 рецидив в течение предыдущего года на терапии, и как минимум 9 Т2-очагов, определяемых по данным МРТ головного мозга, или хотя бы 1 очаг поражения, накапливающий гадолиний. «Не ответившие» могут быть также определены, как пациенты с неизменной или увеличивающейся частотой рецидивов, или продолжающимися тяжелыми рецидивами, по сравнению с предыдущим годом.

— пациенты с быстроразвивающимся, тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом, определяемым как наличие 2-х и более инвалидизирующих рецидивов в течение одного года, или наличие 1 или более очагов, накапливающих гадолиний, по данным МРТ головного мозга, или значительное нарастание Т2-очагов поражения по данным МРТ, по сравнению с данными предыдущего МРТ.

Финголимод назначается для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

Относится к болезням:

- Рассеянный склероз
- Склерит

Противопоказания:

— синдром иммунодефицита;

— повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или в прошлом;

— активные фазы тяжелых инфекций, хронических инфекций (гепатиты, туберкулез);

— выявленные злокачественные новообразования в активной фазе, за исключением базально-клеточного рака кожи;

— тяжелые поражения печени (класс C по Чайлд-Пью);

— гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата.

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

Способ применения и дозы:

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

Пациенты, получавшие ранее лечение интерфероном-бета и глатирамера ацетатом, при хорошей переносимости (отсутствие нейтропении), могут быть переведены на лечение препаратом Несклер.

При применении препарата Несклер через 2-3 месяца после прекращения терапии натализумабом возможно усиленное совместное влияние на иммунную систему из-за длительного периода полувыведения натализумаба. Необходимо соблюдать осторожность при переводе пациента с натализумаба на финголимод.

После приема первой дозы препарата Несклер всем пациентам следует проводить наблюдение в течение 6 часов, включающее: измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления каждый час, а также электрокардиографию до начала лечения препаратом и через 6 часов после приема первой дозы препарата с целью как можно ранней диагностики возможных проявлений брадиаритмии.

При развитии брадиаритмии на фоне начала терапии препаратом при необходимости должны быть проведены соответствующие мероприятия с целью коррекции данного нарушения, обеспечено наблюдение за пациентом вплоть до купирования данного состояния. При необходимости проведения лекарственной терапии в период мониторинга после применения первой дозы наблюдение за пациентом необходимо продлить в условиях стационара по меньшей мере до следующего утра. После применения второй дозы препарата Несклер у таких пациентов необходимо повторить все мероприятия, как и после применения первой дозы препарата.

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

- если частота сердечных сокращений через 6 часов после первого приема препарата составляет <45 уд/мин, или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;

- при выявлении впервые возникшей АВ-блокады II степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после первого приема препарата;

- если интервал QTc на ЭКГ составляет >500 мсек.

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

- хотя бы на 1 день в течение первых 2-х недель терапии;

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с сахарным диабетом

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты младше 18 лет

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

Прекращение лечения препаратом

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

Побочное действие:

При применении финголимода в дозе 0,5 мг отмечались следующие серьезные нежелательные явления (НЯ): инфекции, макулярный отек и преходящая атриовентрикулярная блокада в начале лечения. Наиболее часто (частота >10%) при применении препарата в дозе 0,5 мг наблюдались головная боль, повышение активности печеночных трансаминаз, диарея, кашель, грипп, синусит, и боль в спине. Ниже представлены нежелательные явления (НЯ) в соответствии с частотой их возникновения: очень часто (>1/10 назначений); часто (1/10-1/100 назначений); нечасто (1/100-1/1000 назначений); редко (1/1000-1/10000 назначений); очень редко (<1/10000 назначений), включая отдельные сообщения. В пределах каждой частоты НЯ располагаются в порядке убывания степени тяжести. Самой частой причиной (частота более 1%) прекращения терапии (в дозе 0,5 мг) являлось повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) - 2,2%.

Инфекции и инвазии: очень часто - инфекции, вызванные вирусом гриппа, синусит; часто - бронхит, инфекции, вызванные вирусом герпеса, опоясывающий лишай, отрубевидный лишай; редко - пневмония*.

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

Психические нарушения: часто - депрессия; нечасто - подавленное настроение.

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

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения; нечасто - макулярный отек.

Нарушения со стороны сердца: часто - брадикардия, атриовентрикулярная блокада.

Нарушения со стороны сосудов: повышение артериального давления.

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

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

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

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

Общие расстройства: часто - астения.

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

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

Инфекции

При применении финголимода в клинических исследованиях в рекомендуемой дозе (0,5 мг 1 раз в сутки) у пациентов с РРС общая частота инфекций (65,1%) была сходной с таковой в группе плацебо.

Однако у пациентов, получавших финголимод, чаще отмечались бронхит, опоясывающий лишай и пневмония.

Частота серьезных инфекций в группе пациентов, получавших финголимод в дозе 0,5 мг, была равна 1,6%, в группе плацебо - 1,4%.

Имеются данные о крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом VaricellaZoster, у пациентов, одновременно получавших длительную глюкокортикостероидную терапию (более пяти дней) с целью лечения рецедивов РРС, однако, причинно-следственной связи между лечением и летальным исходом не установлено. В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РРС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов (в течение пяти дней), не отмечалось повышения частоты инфекций по сравнению с группой плацебо.

Имеются также данные о других крайне редких смертельных случаях, обусловленных инфицированием вирусом герпеса, однако, причинно-следственной связи между летальными исходами и применением финголимода не установлено.

Неврологические нарушения

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

Нарушения со стороны сосудов

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

Макулярный отек

При применении препарата в рекомендуемой дозе в клинических исследованиях у пациентов с РРС частота отека макулы составляла 0,54%. В большинстве случаев развитие макулярного отека наблюдалось в течение 3-4 месяцев после начала лечения. В ряде случаев наблюдался отек макулы без клинических проявлений (выявленный при рутинном офтальмологическом обследовании), у некоторых пациентов макулярный отек сопровождался нечеткостью зрения или снижением остроты зрения. При прекращении лечения препаратом в большинстве случаев происходило снижение выраженности или спонтанное разрешение отека макулы. Частота развития макулярного отека повышалась при наличии в анамнезе увеита.

Брадиаритмия

В клинических исследованиях в начале лечения препаратом в рекомендуемой дозе отмечалось транзиторное снижение числа сердечных сокращений (ЧСС) и замедление атриовентрикулярной проводимости. При этом максимальное снижение ЧСС наблюдалось в течение 6 часов после приема препарата (среднее снижение на 12-13 ударов в минуту), и 70% отрицательного хронотропного эффекта достигается в первый день применения.

В клинических исследованиях в начале терапии финголимодом в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС атриовентрикулярная блокада (АВ блокада) I степени (удлинение времени проведения импульса при электрокардиографическом исследовании, ЭКГ) наблюдалась в 4,7% (1,6% в группе плацебо). АВ блокада II степени была выявлена у менее чем 0,2% пациентов, получавших финголимод в рекомендуемой дозе. Нарушения проводимости, наблюдаемые как в клинических исследованиях, так и на постмаркетинговом этапе, как правило, были транзиторными и бессимптомными, не требовали терапии, и проходили в течение первых 24 ч после начала лечения; у некоторых пациентов отмечались такие симптомы, как снижение артериального давления, головокружение, усталость и/или ощущение сердцебиения, которые также самостоятельно разрешались в течение 24 часов. На постмаркетинговом этапе описаны отдельные случаи полной АВ-блокады после приема первой дозы финголимода которые носили преходящий характер и спонтанно разрешались. Хотя в большинстве случаев для купирования данных НЯ не требовалось медицинского вмешательства, в одном случае в клиническом исследовании у пациента, получавшего финголимод в рекомендуемой дозе, бессимптомная АВ блокада II степени типа Мобитц I была купирована с помощью изопреналина.

Отмечены случаи асистолии и необъяснимой внезапной смерти после первого приема препарата, однако связь между приемом финголимода и данными событиями не доказана.

Дыхательная система

В клиническом исследовании после первого месяца применения финголимода в дозе 0,5 мг отмечалось незначительное дозозависимое снижение показателей объема форсированного выдоха за 1-ую секунду ($ОФВ_1$) и диффузионной способности легких по углерода монооксиду (DLCO), в дальнейшем достигнутые значения данных параметров не менялись. Отмена терапии сопровождалась нормализацией показателей.

Снижение DLCO к 24 месяцу применения финголимода в дозе 0,5 мг составило 3,3% в сравнении с 2,7% в группе плацебо.

Повышение артериального давления

В клинических исследованиях применение препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД) в среднем на 3 мм рт. ст. систолического, на 1 мм рт. ст. - диастолического. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 1 месяц после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,5% пациентов, получавших финголимод в рекомендуемой дозе (3,3% в группе плацебо). По данным постмаркетинговых наблюдений артериальная гипертензия отмечалась в течение первого месяца лечения и в некоторых случаях требовала применения гипотензивных средств или прерывания лечения.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение финголимодом, отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз (преимущественно, АЛТ). При рекомендуемой дозе 0,5 мг в 8,0% случаев отмечалось бессимптомное повышение активности АЛТ в >3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) и в 1,8% случаев - в >5 ВГН, по сравнению с группой плацебо, где данные показатели составили 1,9% и 0,9%, соответственно. В большинстве случаев повышение активности АЛТ наблюдается в течение первых 6-9 месяцев терапии. У некоторых пациентов

повторное повышение активности АЛТ отмечалось после возобновления терапии финголимодом. Нормализация активности АЛТ в плазме крови происходила приблизительно через 2 месяца после прекращения приема препарата.

У небольшого количества пациентов с повышенной активностью АЛТ >5 ВГН, продолжавших лечение препаратом, нормализация активности АЛТ произошла приблизительно через 5 месяцев терапии.

Лимфомы

По данньм клинических и постмаркетинговых исследований, у пациентов, получавших финголимод, отмечалось развитие лимфом как В-клеточных, так и Т-клеточных. Частота лимфом составляет 3 случая на 10000 человеко-лет (против 1,9 случаев на 10000 человеко-лет в общей популяции).

Передозировка:

О случаях передозировки при применении препарата пациентами с РСС не сообщалось. Здоровые добровольцы удовлетворительно переносили однократный прием препарата в дозе 40 мг (доза в 80 раз превышающая рекомендуемую суточную), при этом у 5 из 6 добровольцев была выявлена незначительная обструкция дыхательных путей, сопровождающаяся ощущением легкого стеснения в грудной клетке или чувством дискомфорта.

Финголимод может вызывать развитие брадикардии. Снижение частоты сердечных сокращений обычно отмечается в течение одного часа после приема первой дозы и достигает максимума в течение 6 часов. Имеются сообщения о замедлении атриовентрикулярного проведения и отдельные сообщения о преходящих случаях АВ-блокады со спонтанным разрешением.

В случае передозировки при приеме первой дозы препарата Несклер важно выявить проявление брадикардии, при этом может потребоваться проведение мониторинга до утра следующего дня. Необходимо регулярно измерять частоту сердечных сокращений и артериальное давление, а также производить съемку электрокардиограммы. Если через 6 часов после первого приема ЧСС составило < 45 уд/мин или проявились ЭКГ-признаки II и выше степеней АВ-блокады, или QT-интервал составил > 500 мсек, то следует продлить мониторинг в течение ночи до исчезновения признаков нарушения сердечного ритма. При возникновении АВ-блокады III степени в любое время суток необходимо обеспечить мониторирование в течение ночи.

Финголимод не удаляется из организма посредством диализа и плазмафереза. Признаками коррекции передозировки является исчезновение вышеописанных симптомов, в т.ч. брадикардии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Перед началом терапии препаратом Несклер, у женщин, имеющих фертильный потенциал, должен быть получен отрицательный результат теста на беременность.

Во время терапии препаратом и как минимум в течение 2-х месяцев после окончания его применения, следует использовать надежные способы контрацепции. Необходимо исключить беременность до начала лечения финголимодом. Если во время лечения финголимодом возникает беременность, то терапию следует отменить.

Согласно результатам экспериментальных исследований, отрицательное действие финголимода на фертильность маловероятно.

При назначении препарата Несклер врачу следует проинформировать женщин детородного возраста о возможном риске отрицательного влияния препарата на плод в период беременности. При применении препарата в экспериментальных исследованиях была выявлена репродуктивная токсичность, включавшая гибель плода и пороки развития органов, особенно незаращение артериального протока и дефекты межжелудочковой перегородки. Кроме того рецепторы сфингозин-1-фосфата, на которые воздействует финголимод, вовлечены в процесс формирования сосудов во время эмбриогенеза. В настоящее время неизвестно о влиянии финголимода на формирование сердечно-сосудистой системы у человека, и имеются очень ограниченные данные по применению препарата у беременных женщин. В клинических исследованиях сообщалось о случаях 20 беременностей у пациенток, получавших финголимод, но эти данные недостаточны для оценки безопасности применения финголимода у данной категории больных.

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

В экспериментальных исследованиях у животных, получавших препарат, отмечалось выделение препарата с молоком. Концентрация препарата в молоке животных была в 2-3 раза выше, чем в плазме лактирующих животных. Учитывая теоретическую возможность развития нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить кормление грудью или отменить препарат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакодинамическое взаимодействие

Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при применении финголимода вместе с противоопухолевыми иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или
иммуномодуляторами. Поскольку глюкокортикостероиды обладают иммунодепрессивным действием, продолжительность лечения и их дозу при одновременном применении с финголимодом следует корректировать, основываясь на клинических данных.

В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с РРС, получавших короткие курсы глюкокортикостероидов (в течение пяти дней), не отмечалось повышения частоты инфекций.

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

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

Применение финголимода у пациентов, получающих антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол), не изучалось. Поскольку при применении антиаритмических препаратов IA и III классов возможно развитие брадиаритмии, препарат Несклер не следует назначать вместе с данными противоаритмическими препаратами.

Фармакокинетическое взаимодействие

Финголимод первично метаболизируется с участием цитохрома P450 4F2 и, возможно, других изоферментов CYP4F. In vitro в гепатоцитах в случае значительного индуцирования изофермент CYP3A4 также может участвовать в метаболизме финголимода. В связи с вышесказанным, влияние финголимода и финголимодфосфата на клиренс препаратов, метаболизирующихся с помощью основных изоферментов CYP, маловероятно.

Влияние финголимода и финголимодфосфата на метаболизм совместно назначаемых препаратов:

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

Способность финголимода и финголимодфосфата индуцировать свой собственный метаболизм и/или метаболизм совместно назначаемых препаратов:

В исследованиях in vitro финголимод не индуцировал мРНК изоферментов цитохрома 3A4, 1A2, 4F2 и ABCB1 (P-гликопротеин), а также активность изоферментов цитохрома 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 4F2; финголимодфосфат не обладал индуцирующим действием в отношении изоферментов цитохрома. Таким образом, повышение активности различных изоферментов цитохрома P450 и ABCB1 в присутствии финголимода маловероятно.

Транспортные белки

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

Циклоспорин

Фармакокинетика финголимода и циклоспорина в случае однократного или многократного применения не менялась.

Пероральные контрацептивы

Одновременное применение финголимода в дозе 0,5 мг в сутки и пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела) не приводит к изменению эффектов пероральных контрацептивов. Несмотря на отсутствие исследований, воздействие пероральных контрацептивов, содержащих прогестагены, на финголимод не ожидается.

Кетоконазол

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

Изопреналин, атропин, атенолол и дилтиазем

На экспозицию финголимода и финголимодфосфата не оказывало влияние одновременное применение вместе с изопреналином или атропином. Одновременное применение с атенололом, дилтиаземом или циклоспорином не влияло на фармакокинетику финголимода или финголимодфосфата.

Карбамазепин

Одновременное применение карбамазепина в дозе 600 мг 2 раза в сутки и 2 мг финголимода однократно существенно не повлияло на AUC финголимода и финголимодфосфата, уменьшив их приблизительно на 40%. Одновременное применение карбамазепина с финголимодом может снижать эффективность последнего.

Потенциальные лекарственные взаимодействия

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

Вакцинация

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

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Несклер должно назначаться и проводиться под контролем врача, имеющего опыт в терапии рассеянного склероза.

Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в крови (путем перераспределения их во вторичных лимфоидных органах), количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки различных популяций лимфоцитов у пациентов, получающих лечение препаратом. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов). До начала терапии финголимодом в течение 6 месяцев необходимо регулярно проводить исследование клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой.

Инфекции

Поскольку при применении препарата возможно повышение риска развития инфекций, во время лечения препаратом Несклер у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. Выведение финголимода после прекращения лечения может происходить в течение 2-х месяцев, поэтому на этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. Больных, получающих терапию препаратом, следует проинструктировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах инфекции.

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

Пациентов, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или полного курса вакцинации против вируса Varicella zoster (VZV), до начала терапии следует обследовать для выявления антител к VZV.

При необходимости вакцинация проводится за 1 месяц до начала терапии для профилактики поствакцинальных осложнений.

Макулярный отек

Поскольку на фоне терапии препаратом возможно развитие отека макулы в первые 3-4 месяца приема препарата Несклер, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование. У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у больных с сопутствующим сахарным диабетом, отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение препарата у пациентов с РРС и сопутствующим сахарным диабетом не изучалось, больным с сахарным диабетом или увеитом в анамнезе рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Несклер.

При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне терапии препаратом, необходимо провести осмотр глазного дна, особенно макулярной области. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии препаратом Несклер не изучался. Возобновлять

лечение препаратом Несклер следует, только если польза от терапии превышает возможный риск для пациента.

Сахарный диабет

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

Брадиаритмия

В связи с риском развития серьезных нарушений ритма препарат Несклер не следует применять у пациентов с АВ-блокадой II степени типа Мобитц II или выше, синдромом слабости синусового узла или синоатриальной блокадой. Поскольку выраженная брадикардия может плохо переноситься пациентами с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью, остановкой сердца в анамнезе, цереброваскулярными заболеваниями, неконтролируемым повышением артериального давления или тяжелым нелеченым синдромом апноэ во сне, препарат Несклер не следует применять у таких пациентов. Поскольку применение препарата Несклер приводит к снижению частоты сердечных сокращений и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Несклер не следует применять у пациентов с существенным удлинением интервала QT(QTc> 470 мс (женщины) или > 450 мс (мужчины)). При необходимости применения препарата у данной категории пациентов следует провести консультацию кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности, возможно до утра следующего дня. Также следует соблюдать осторожность у пациентов с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, менее 55 ударов в минуту (низкая частота ЧСС, не связанная с нарушениями функции сердца), при одновременном применении (бета-адреноблокаторов, с обмороком в анамнезе.

После назначения первой дозы препарата Несклер рекомендовано наблюдение за пациентами в течение 6 часов, включающее измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления каждый час, для исключения проявлений брадиаритмии. Всем пациентам должна выполняться электрокардиография до приема препарата и в течение 6-часового периода мониторинга. При развитии брадиаритмии на фоне терапии препаратом при необходимости должны быть начаты соответствующие мероприятия, обеспечено наблюдение за пациентом вплоть до купирования данного нарушения. При необходимости лекарственной терапии в период мониторинга первой дозы необходимо продлить мониторинг по меньшей мере до следующего утра, и необходимо повторить мониторинг после применения второй дозы препарата Несклер.

Дополнительное наблюдение также требуется в следующих случаях:

- если частота сердечных сокращений через 6 часов после приема препарата составляет <45 уд/мин, или составляет наименьшее значение за весь период наблюдения;

- при впервые возникшей АВ-блокаде II степени или выше по данным ЭКГ через 6 часов после приема препарата;

- или если интервал QTспо ЭКГ составляет >500 мсек.

При возобновлении терапии препаратом после перерыва более 2 недель после первого месяца лечения необходимо проведение мониторинга сердечно-сосудистой деятельности, как после приема первой дозы. В течение первых 2 недель терапии после перерыва в 1 день и более рекомендовано проводить процедуры, характерные для первой дозы. Если перерыв в терапии составил более 7 дней, то подобные процедуры рекомендованы в течение 3-4 недель после возобновления терапии. Целесообразно избегать приема препарата Несклер® у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT, в частности гипокалиемией, гипомагниемией или врожденным удлинением интервала QT. Решение о применении препарата Несклер® у пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями или симптоматической брадикардией должно быть основано на оценке соотношения «риск-польза».

Всем пациентам необходимо провести ЭКГ до начала терапии препаратом Несклер и в конце 6-часового периода мониторинга.

Интервал QT

При применении финголимода в дозах 1,25 мг или 2,5 мг в покое отмечалось удлинение интервала QTcI (корректированный интервал QTпо частоте пульса на основе данных индивидуального пациента) до 90% (ДИ <13,0 мс). Зависимости дозы, длительности терапии и частоты удлинения интервала QTcI не выявлено. Следует избегать применения препаратов, удлиняющих интервал QTc, у пациентов с гипокалемией или врожденным удлинением интервала QT.

Повышение артериального давления

В клинических исследованиях применение препарата в дозе 0,5 мг у пациентов с РРС отмечалось небольшое повышение артериального давления (АД) в среднем на 3 мм рт. ст. систолического, на 1 мм рт. ст. - диастолического. Повышение АД наблюдалось приблизительно через 1 месяца после начала лечения и сохранялось при продолжении терапии. Повышение АД отмечалось у 6,1% пациентов, получавших финголимод в рекомендуемой дозе (3,8% в группе плацебо). По данным постмаркетинговых наблюдений артериальная гипертензия отмечалась в течение первого месяца лечения и может потребовать применения гипотензивных средств или прерывания лечения.

Синдром обратимой задней энцефалопатии

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

Ранее проводившееся лечение иммунодепрессантами

Пациенты, получавшие ранее лечение интерфероном-бета и глатирамера ацетатом, при хорошей переносимости (отсутствие цитопении), могут быть переведены на лечение препаратом Несклер. При назначении препарата Несклер через 2-3 месяца после прекращения терапии натализумабом возможно усиленное совместное влияние на иммунную систему из-за длительного периода полувыведения натализумаба. Необходимо соблюдать осторожность при переводе пациента с натализумаба на финголимод.

Прекращение лечения финголимодом

После отмены финголимода необходим 6-недельный интервал без лечения для выведения финголимода из кровотока. При прекращении приема препарата необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 месяца после последнего применения финголимода. Поскольку при назначении иммунодепрессантов в течение 1-2 месяцев после прекращения приема препарата Несклер® возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

Нарушения функции печени

Не раньше, чем за 6 месяцев до начала терапии препаратом Несклер необходимо провести исследование активности печеночных трансаминаз. При отсутствии клинических проявлений поражения печени определение уровня печеночных трансаминаз рекомендовано проводить в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцы лечения, а затем периодически. Повышение активности печеночных трансаминаз >5 ВГН требует более частого биохимического исследования сыворотки крови, включая определение уровня билирубина и щелочной фосфатазы.

При появлении симптомов, позволяющих предположить нарушение функции печени (рвота и тошнота неизвестной этиологии, желтуха, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, темный цвет мочи) необходимо провести исследование активности печеночных ферментов, и при выявлении поражения печени, прекратить прием препарата.

Дыхательная система

Пациентам с подозрением на дыхательные нарушения рекомендуется проведение спирометрии.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения препарата Несклер , возникают такие нежелательные явления как головокружение или нарушения зрения, не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до полного исчезновения данных побочных эффектов.

Необходим контроль состояния пациента в течение первых 6 часов после первого приема препарата перед началом управления транспортными средствами.

Условия хранения:

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

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Neskler