

ПЕРЕКЛАДИ ІНСТРУКЦІЇ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ , короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника пмс-ФІНГОЛІМОД, капсули по 0,5 мг	До реєстраційного посвідчення № _____ від _____
--	--

ВАЖЛИВО: БУДЬ ЛАСКА, ПРОЧИТАЙТЕ

UA/18428/01/07
2745 of 27.11.2020

ЧАСТИНА III: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОЖИВАЧА

пмс-ФІНГОЛІМОД
Фінголімод капсули
(фінголімоду гідрохлорид)

Представлений листок-вкладиш є частиною III трискладової "Монографії про продукт", опублікованої на момент, коли пмс-ФІНГОЛІМОД був схвалений для продажу в Канаді та розроблений спеціально для споживачів. Листок-вкладиш – це короткий виклад відомостей, тому не надає повної інформації про лікарський засіб пмс-ФІНГОЛІМОД . Якщо у вас є питання щодо препарату, зверніться до лікаря або фармацевта.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО МЕДИКАМЕНТ

Для чого застосовують медикамент:

пмс-ФІНГОЛІМОД застосовується для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою та ремітуючою формою розсіяного склерозу (РС). пмс-ФІНГОЛІМОД , як правило, рекомендується пацієнтам з РС, які не реагували в достатній мірі або не переносять одну чи більше інших терапій для корекції розсіяного склерозу.

Як діє медикамент:

пмс-ФІНГОЛІМОД не виліковує РС, але допомагає зменшити кількість нападів (рецидивів), що виникають, зменшити запалення в мозку (ураження мозку, виявлені на МРТ-скануваннях), та уповільнити ускладнення фізичних проблем через РС (прогресування інвалідності).

пмс-ФІНГОЛІМОД змінює роботу імунної системи організму, зменшуючи здатність лімфоцитів вільно рухатися всередині організму. Це знижує кількість лімфоцитів у крові і перешкоджає їх потраплянню до головного та спинного мозку. Внаслідок цього можливо зменшити запалення та пошкодження нервів, які трапляються під час РС.

Коли не слід використовувати:

Вам не слід приймати пмс-ФІНГОЛІМОД, якщо у Вас:

- існують алергічні реакції (гіперчутливість) до фінголімоду або до будь-яких інших інгредієнтів, перелічених у цій листівці-вкладиші;
- ослаблена (імунокомпрометована) імунна система внаслідок хвороби (синдром імунодефіциту) або терапія лікарськими засобами чи способами лікування, які пригнічують імунну систему: наприклад, лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку або трансплантації кісткового мозку;
- наявна важка активна інфекція або активна хронічна інфекція, така як гепатит або туберкульоз.
- наявна активна форма раку (крім такого типу раку шкіри, який називають базальноклітинним раком).
- наявні важкі захворювання печінки.
- наявний перенесений серцевий напад, стенокардія, інсульт або попередження про можливий інсульт внаслідок певних типів серцевої недостатності протягом останніх 6 місяців.



Директор Підприємства "Солісфарма Україна Інк"

- 209
- наявні деякі види нерегулярного або порушеного серцебиття (аритмія), або у випадку, якщо електрокардіограма (ЕКГ) показує подовження інтервалу QT перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.
 - застосовуєте або нещодавно використовували ліки для корекції нерегулярного серцебиття, такі, як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол (внаслідок можливого додаткового впливу на порушений ритм серця).

Який терапевтичний інгредієнт входить до складу:

Фінголімоду гідрохлорид

Які допоміжні речовини входять до складу:

Гідроксид амонію, заліза оксид чорний, кальцію фосфат двоосновний безводний, желатин, магнію стеарат, пропіленгліколь, шелакова глазур, титану діоксид та заліза оксид жовтий.

В яких лікарських формах він випускається:

Капсули по 0,5 мг фінголімоду (фінголімоду гідрохлориду)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Вакцина проти вітряної віспи

Пацієнти, які не перенесли вітрянку або не отримали вакцину проти вітрянки, піддаються ризику отримати серйозну та небезпечну для життя вітряну віспу під час застосування лікарського засобу пмс-ФІНГОЛІМОД. Зафіксовані дуже рідкісні випадки летальних випадків вітряної віспи серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид на фоні додаткового застосування порівняно тривалого курсу терапії кортикостероїдами.

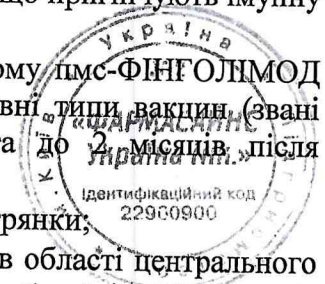
Якщо ви не захищені від вітряної віспи, ваш лікар може порекомендувати вам отримати вакцину за 1 місяць до початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.

ПЕРЕД ВИКОРИСТАННЯМ пмс-ФІНГОЛІМОД проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо:

- у вас існують проблеми з серцем, наприклад, високий артеріальний тиск або сильне неліковане апное під час сну;
- ви приймаєте ліки від порушеного серцебиття, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол (див. розділ «Коли не слід використовувати»);
- ви страждаєте від повільного серцебиття або ви вже приймаєте інші лікарські засоби, які уповільнюють серцевий ритм, або ж у вас в анамнезі існують повідомлення про раптову втрату свідомості (непритомність);
- у вас ослаблена імунна система (через захворювання або ліки, що пригнічують імунну систему);
- ви зробили вакцинацію протягом 1 місяця до початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД або плануєте отримати вакцину. Вам не слід отримувати певні типи вакцин (звані «живими атенуєваними вакцинами») протягом терапії та до 2 місяців після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД;
- ви ніколи не хворіли на вітрянку або не були щеплені проти вітрянки;
- у вас є або були порушення зору чи інші ознаки набрякості в області центрального зору на задній ділянці ока (стан, відомий як макулярний набряк), запалення або інфекція ока (увеїт).
- у вас діабет. Діабет збільшує ризик виникнення макулярного набряку під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.
- у вас проблеми з печінкою, пмс-ФІНГОЛІМОД може вплинути на роботу печінки.
- у вас низький або високий артеріальний тиск. пмс-ФІНГОЛІМОД викликає легке підвищення артеріального тиску.
- у вас високий рівень холестерину або тригліцеридів. пмс-ФІНГОЛІМОД може підвищити рівень холестерину та тригліцеридів у крові.

Директор

Мелехов П.Б.



- 209!
- у вас проблеми з нирками.
 - у вас проблеми з диханням. пмс-ФІНГОЛІМОД має незначний вплив на роботу легенів.
 - ви вагітні, припускаєте, що можете завагітніти або намагаєтесь завагітніти.
 - ви годуєте грудьми.

Моніторинг: перед початком лікування та періодично під час лікування ваш лікар може порекомендувати пройти кілька тестів, щоб допомогти відстежувати побічні ефекти внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД.

Ці тести включатимуть: аналізи крові (для перевірки кількості лейкоцитів, функцій печінки), огляд очей (для моніторингу набряку макули), перевірка серцевого ритму та артеріального тиску та, можливо, легеневої функції.

Повільне серцебиття та нерегулярне серцебиття

Фінголімоду гідрохлорид призводить до уповільнення серцебиття, особливо протягом першого місяця лікування. Фінголімоду гідрохлорид також може викликати нерегулярне серцебиття, особливо після першої дози. Нерегулярне серцебиття зазвичай нормалізується менше, ніж за один день. Сповільнене серцебиття зазвичай нормалізується протягом одного місяця. Ці порушення серцевого ритму можуть бути більш імовірними у пацієнтів із факторами ризику, такими як захворювання серця, або коли приймаються певні взаємодіючі лікарські засоби. В основному, люди старше 65 років піддаються більшому ризику.

Якщо у вас нерегулярне чи ненормальне серцебиття, або в анамнезі існує раптова втрата свідомості (непритомність), ваш стан може тимчасово погіршитися внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД. Це ж стосується, якщо у вас низька частота серцевих скорочень чи ви приймаєте ліки, які уповільнюють серцебиття.

Якщо ви відчуваєте будь-які симптоми можливого порушення серцевого ритму, такі як запаморочення, серцебиття (відчуття швидкого ритму, стукання, нерегулярної роботи серця), непритомність або судоми в будь-який час під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, вам слід негайно звернутися до лікаря з приводу цього питання.

Оскільки фінголімоду гідрохлорид має побічні ефекти на серце, вам потрібно буде зробити електрокардіограму (ЕКГ), щоб перевірити стан здоров'я перед тим, як почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД. Ваш лікар попросить вас залишитися в клініці чи кабінеті принаймні на 6 годин після прийому першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД з метою перевірки ритму серця та артеріального тиску щогодини та вживання відповідних заходів, якщо пов'язані із серцем наслідки виникають на початку лікування. Другий ЕКГ буде зроблений через 6 годин після прийому першої дози. Залежно від результатів ЕКГ, перевірки артеріального тиску та того, як ви себе почуваєте, можливо, вам знадобиться спостерігатися довше, можливо, протягом ночі, в медичному закладі. Цей же процес спостереження може застосовуватися, якщо ви знову починаєте лікування після перерви від терапії пмс-ФІНГОЛІМОД.

Інфекції

Вплив пмс-ФІНГОЛІМОД на імунну систему вашого організму може знизити здатність боротися з інфекціями, і ви можете легше заразитися інфекцією під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД (і до 2 місяців після припинення прийому). Якщо у вас є інфекція, повідомте про це лікаря, перш ніж приймати пмс-ФІНГОЛІМОД. Будь-яка інфекція, яка у вас вже є, може погіршитися. Інфекції можуть бути серйозними та іноді небезпечними для життя. Перш ніж почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД, ваш лікар підтвердить, чи є у вас достатньо лейкоцитів у крові. Під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, якщо ви думаєте, що у вас наявна інфекція, ви маєте гарячку, відчуваєте, що у вас симптоми грипу, або болить голова з ригідністю шиї, чутливість до світла, нудота та/або запаморочення (це може бути викликано серйозною грибковою інфекцією чи симптомами криптококкового менингіту) – в такому випадку негайно зверніться до лікаря. Якщо ви вважаєте, що ваш РС погіршується (наприклад, слабкість або зміни зору) чи ви помічаєте якісь нові та незвичайні симптоми,

2093

поговоріть з лікарем якомога швидше, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного захворювання мозку, викликаного інфекцією, що називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ).

Застосування інших лікарських препаратів та методів лікування, які пригнічують або змінюють роботу імунної системи, не рекомендується під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, оскільки може бути додатково збільшений ризик інфікування.

Макулярний набряк

Проблема зі зором, яка називається макулярним набряком, може виникнути під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД. Макулярний набряк може викликати ті ж симптоми зору, що й напад РС (неврит зорового нерва), але ви також можете не помітити жодних симптомів. Макулярний набряк, зазвичай, починається в перші 3-4 місяці після початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД. Тому ваш лікар повинен перевірити зір через 3-4 місяці після початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД або будь-якого разу, коли ви помітите зміни зору під час лікування.

Ваш ризик виникнення набряку макули може бути збільшеним, якщо у вас діабет, або в вас було запалення ока, яке називається увеїтом. Якщо в вас є або були порушення зору або інші ознаки набряку в зоні центрального зору (макули) на задній частині ока, увеїт або діабет, ваш лікар повинен перевірити зір, перш ніж почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД.

Судоми

Деякі пацієнти мали судомні напади під час прийому фінголімоду гідрохлориду. Невідомо, чи були напади пов'язані з ефектом їх РС, фінголімоду гідрохлориду чи комбінацією обох чинників. Якщо у вас виникли судомні напади під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, потрібно негайно викликати лікаря.

Депресія та суїцидальні ідеї

Як відомо, зустрічаються серед популяції пацієнтів з РС. Пацієнти, їх сім'ї та доглядачі осіб, які отримують лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, повинні спостерігати за цими симптомами. Зверніться до свого медичного працівника **негайно**, якщо виникає якийсь із представлених симптомів.

Інші попередження, про які слід знати:

Вплив пмс-ФІНГОЛІМОД на імунну систему організму може підвищити ризик розвитку лімфоми та інших видів раку, таких як рак шкіри. Повідомлялося про лімфому та рак шкіри, переважно – базальноклітинний рак серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид.

Якщо у вас вже є родимки або відкриті виразки перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, зверніть увагу на зміни їх розміру, форми, кольору родимок або загоєння (не загоюються протягом кількох тижнів) після початку лікування. Це можуть бути ознаки раку шкіри, про які слід поговорити з лікарем.

У пацієнтів із РС, які отримували фінголімоду гідрохлорид, повідомлялося про ^{к.р.а.і.к.} ~~тип~~ ^{№2} раку шкіри, який називають базальноклітинною карциномою (БКК). Під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД ви повинні регулярно перевіряти шкіру на наявність ~~незвичайних змін~~ ^{перламутрові} ~~Симптоми~~ ^{Симптоми інших} ~~БКК~~ ^{незвичайні} можуть включати шкірні вузлики (наприклад, блискучі перламутрові вузлики), плями або відкриті ранки, які не загоюються протягом тижнів. ~~Симптоми інших~~ ²²⁹⁰⁹³⁰⁰ видів раку шкіри можуть включати ненормальний ріст або зміни шкіри, такі як незвичайні родимки, які з часом можуть змінюватися у кольорі, формі або розмірі. Ваш лікар також регулярно проводитиме обстеження шкіри під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.

Вам слід обмежити вплив сонця та ультрафіолетових променів, одягаючи відповідний захисний одяг та регулярно наносячи сонцезахисний крем із високим ступенем захисту від ультрафіолетових променів.

Директор
Підприємства "Фармацевтска Україна Інк"

Міхельс П.Б.

200

Після припинення лікування симптоми РС можуть повернутися і погіршитися порівняно зі станом до початку та під час лікування. Повідомте лікаря, якщо у вас спостерігається погіршення симптомів РС після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД.

Люди похилого віку (старше 65 років)

Фінголімоду гідрохлорид вивчався серед дуже незначного числа пацієнтів з РС старше 65 років. Лікування за допомогою пмс-ФІНГОЛІМОД вимагає додаткової обережності у пацієнтів літнього віку через велику ймовірність виникнення інших медичних проблем додатково до РС.

Діти та підлітки (до 18 років)

пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати дітям та підліткам.

Вагітність і годування груддю

Перш ніж розпочати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, ваш лікар може попросити вас зробити тест на вагітність, щоб переконатися, що ви не вагітні

Ви повинні уникати можливості завагітніти під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД та протягом двох місяців після припинення прийому через ризик заподіяти шкоди вашій ненародженій дитині. Поговоріть зі своїм лікарем про пов'язаний з цим ризик та про надійні методи контрацепції, які необхідно використовувати під час лікування та протягом 2 місяців після припинення лікування.

Якщо ви завагітніли під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, негайно повідомте про це лікаря. Ви та ваш лікар вирішите, що найкраще для вас та вашої дитини. Якщо пацієнтка завагітніла під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, лікарям та пацієнтам рекомендується повідомляти про будь-які результати вагітності за телефоном 1-888-550-6060.

Не слід годувати грудьми під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД. пмс-ФІНГОЛІМОД може переходити в грудне молоко і є ризик виникнення серйозних побічних ефектів для дитини внаслідок годування грудьми.

Керування автомобілем та керування машинами

Після першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД вам потрібно буде перебувати в кабінеті лікаря або клініці принаймні 6 годин, щоб перевірити серцебиття. Лікарський засіб може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та машинами протягом та, можливо, після цього періоду.

ВЗАЄМОДІЯ З ЦИМ МЕДИКАМЕНТОМ

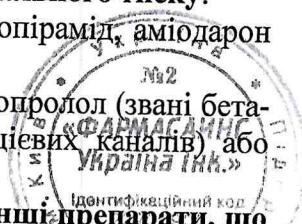
Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали якийсь із наведених нижче лікарських засобів:

Медикаменти для корекції серцевих проблем або підвищеного артеріального тиску.

Лікарські засоби від нерегулярного серцебиття, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол. (див. розділ «Коли не слід використовувати»)

Медикаменти, що уповільнюють серцебиття, такі як атенолол або метопролол (звані бета-блокатори), такі як верапаміл або ділтіазем (звані блокаторами кальцевих каналів) або дигоксин.

Ліки, які пригнічують або модулюють імунну систему, включаючи інші препарати, що застосовуються для лікування РС (бета-інтерферон, глатирамеру ацетат, наталізумаб, мітоксантрон, диметилфумарат, терифлуномід, алетмузумаб або кортикостероїди) **або лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку**. пмс-ФІНГОЛІМОД не слід починати використовувати, якщо ви приймаєте ці медикаменти. пмс-ФІНГОЛІМОД, як правило, можна починати негайно після припинення застосування бета-інтерферону, глатирамеру ацетату або диметилфумарату за умови, що імунні ефекти від цих методів терапії усунені. Якщо ви переходите на пмс-ФІНГОЛІМОД з інших методів, що змінюють захворювання на РС (перераховані вище), ваш медичний працівник може захотіти почекаати



Директор
Підприємства "Фармація Україна Інк"

Василь Р.Б.

209!

кілька місяців, щоб зменшити можливий додатковий ефект на імунну систему та потенціал для збільшення ризику серйозних інфекцій. Однак починати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД після алектузумабу не рекомендується.

Коли кортикостероїди протягом кількох днів використовувались для лікування рецидивів у дослідженнях розсіяного склерозу за допомогою пмс-ФІНГОЛІМОД, це не призвело до збільшення інфекцій. Однак, оскільки існує потенціал підвищеного ризику інфікування, рекомендується додаткова обережність при застосуванні кортикостероїдів.

- **Вакцини.** Якщо вам потрібно отримати вакцину, спочатку зверніться до лікаря. Протягом лікування та до 2 місяців після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД введення деяких вакцин, що містять живий вірус (живі ослаблені вакцини), може призвести до інфекції, якої вакцинація повинна була б запобігти, а інші вакцини можуть не працювати досить добре, щоб захистити вас.
- **Протигрибкові препарати** (наприклад, кетоконазол).
- **Антибіотики** (наприклад, еритроміцин).
- **Медикаменти для лікування ВІЛ-інфекції.**
- **Лікарські засоби проти астми.**

НАЛЕЖНЕ ВИКОРИСТАННЯ ДАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Завжди приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД саме так, як вам порекомендував лікар.

Звичайна доза для дорослих:

Доза становить одну капсулу на добу (0,5 мг фінголімоду), що приймається перорально (через рот).

Приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД 1 раз на день, в один і той же час щодня, запиваючи по половині склянки води. пмс-ФІНГОЛІМОД можна приймати з їжею або без неї.

Не припиняйте застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД або не змінюйте дозу без попередньої консультації лікарем.

Завжди приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД саме так, як вам порекомендував лікар.

пмс-ФІНГОЛІМОД залишатиметься у вашому організмі до 2 місяців після того, як ви припините його застосовувати, тому побічні ефекти, описані в цій листівці-вкладиші, все ж можуть проявлятися протягом зазначеного часу.

Передозування:

Якщо ви думаєте, що ви вжили занадто багато пмс-ФІНГОЛІМОД, негайно зверніться до лікаря, лікарні швидкої допомоги або регіонального центру контролю за отруєннями, навіть якщо симптоми відсутні.

Пропущена доза:

Якщо ви забули застосувати дозу, прийміть наступну дозу згідно запланованого режиму. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо ви пропустили дозу в один день протягом перших 2 тижнів або ви припинили прийом пмс-ФІНГОЛІМОД більше, ніж на 7 днів протягом 3-го та 4-го тижнів лікування, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може вирішити проводити спостереження за вами під час прийому наступної дози.

Якщо ви знову почнете приймати пмс-ФІНГОЛІМОД після припинення на 2 тижні або більше, ви знову почнете приймати пмс-ФІНГОЛІМОД у кабінеті або клініці лікаря. Не відновлюйте самостійно лікування пмс-ФІНГОЛІМОД після припинення його застосування терміном більше двох тижнів без попереднього звернення до лікаря.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТА ДІЇ ЩОДО НИХ

Як і стосовно всіх лікарських засобів, серед пацієнтів, які отримують пмс-ФІНГОЛІМОД, можуть спостерігатися побічні реакції, хоча їх зазнають далеко не всі.

Директор

Метехов П.В.

2096

Дуже часті побічні ефекти (виникають більше ніж у 1 на 10 пацієнтів):

- Респіраторна вірусна інфекція
- Головний біль
- Діарея
- Біль у спині
- Кашель

Часті побічні ефекти (виникають від 1 до 10 осіб на кожні 100 пацієнтів):

- Синусит
- Грибкові інфекції, що вражають шкіру, нігті або волосся
- Запаморочення
- Мігрень
- Слабкість
- Легке підвищення артеріального тиску
- Шкірні висипання
- Випадання волосся
- Свербіж шкіри
- Втрата ваги
- Помутніння зору
- Задишка
- Поколювання або заніміння
- Депресія
- Біль в очах

Нечасті побічні ефекти (виникають від 1 до 10 осіб на кожні 1000 пацієнтів):


- Пригнічений настрій.

Невідома частота:

- Алергічні реакції, включаючи симптоми висипу або сверблячки, набряк губ, язика або обличчя, які швидше за все, виникають у день початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.
- Рідкісне захворювання головного мозку, спричинене інфекцією, що називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). Симптоми ПМЛ можуть бути подібними до РС (наприклад, слабкість або зміни зору).
- Нудота.
- Біль у м'язах.
- Біль у суглобах.

Якщо будь-який з цих побічних ефектів сильно впливає на вас, повідомте про це лікаря. Якщо ви помітили будь-які інші побічні ефекти, не зазначені в цій листівці, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

СЕРЬОЗНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЩО З ЦИМ РОБИТИ

Симптом/ефект	Повідомте вашого лікаря		Припиніть застосовувати лікарський засіб і негайно зверніться за медичною допомогою.
	Лише при серйозному стані	У будь-якому випадку	
Часті			
Симптоми бронхіту, такі як кашель з мокротою, біль у грудях, лихоманка		✓	 Директор Підприємства Фармасайнс Україна Інк. Мелехов А.Б.
Симптоми гастроентериту, такі як блювота, нудота, діарея, лихоманка		✓	
Симптоми оперізуючого лишая (або оперізуючий герпес), такі як поява		✓	

пухирів, печіння, свербіж або біль на шкірі, як правило, на верхній частині тіла або обличчі. Іншими симптомами можуть бути лихоманка з подальшим занімінням, свербінням або червоними плямами з сильним болем			
Симптоми уповільненого серцебиття (брадикардія), такі як відчуття запаморочення, втоми, відчуття власного серцебиття, зниження артеріального тиску		✓	
Симптоми різновиду раку шкіри, який називають базальноклітинною карциномою, що часто виявляється перламутровим вузликом, хоча він може приймати й інші форми		✓	
Симптоми низького рівня лейкоцитів, такі як лихоманка, біль у горлі або виразки у роті внаслідок інфекції		✓	
Нечасті			
Симптоми пневмонії, такі як лихоманка, кашель, утруднене дихання		✓	
Симптоми макулярного набряку (набряк в області центрального зору сітківки на задній частині ока), такі як тіні або сліпа пляма в центрі зору, помутніння зору, проблеми із баченням кольорів або дрібних деталей		✓	
Розлад печінки (симптоми включають нудоту або блювання, втрату апетиту, набряк та / або біль у животі, відчуття втоми, свербіж, пожовтіння шкіри чи очей, темна сеча)		✓	
Ускладнене дихання		✓	
Меланома – тип раку шкіри, який, зазвичай, розвивається з незвичної родимки. Нові родимки або родимки, які з часом можуть змінюватися в розмірах, формі, висоті або кольорі, також можуть бути ознаками меланоми. Родимки можуть свербіти, кровоточити або		✓	



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інв»

Ч. 1000 П.С.

утворювати виразки.				
Судоми, припадки				✓
Рідкі				
Інсульт (симптоми включають слабкість та / або втрату відчуття кінцівок чи обличчя, ускладнення мовлення, незграбність, зниження зору)				✓
Розлади периферичних артерій (симптоми включають холод, хворобливість, зміну забарвлення кінцівки, пальців рук або ніг)				✓
Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) (симптоми можуть включати раптовий сильний головний біль, нудоту або блювання, сплутаність свідомості, сонливість, зміну особистості, параліч, ненормальну мову, судоми та зміни зору)				✓
Рак лімфатичної системи (лімфома) (симптоми можуть включати безболісний набряк лімфатичного вузла, набряклі мигдалини, лихоманку, озноб, нічний піт, відчуття втоми, свербіж, незрозумілу втрату ваги, втрату апетиту, постійний кашель / утруднення дихання або неможливість дихати, головний біль)		✓		
Дуже рідкі				
Пухлина, пов'язана з зараженням вірусом герпесу людини 8, що називається саркомою Капоші (симптоми можуть включати пурпурові, червоні або коричневі плями або пухлини, як правило, на шкірі ніг або обличчя)		✓		
Окремі випадки				
Тимчасове, але серйозне порушення серцебиття				✓
Криптококові інфекції (тип грибкової інфекції), включаючи менінгіт з такими симптомами, як головний біль із ригідною шиєю, чутливість до світла, нудота та / або сплутаність		✓		Директор Підприємства "Фармасайнс Україна Інк" Мельник П.Б.



свідомості				209
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), рідкісна інфекція мозку (симптоми можуть включати слабкість одної половини вашого тіла, проблеми з мисленням або зміни зору)		✓		
Повернення активності захворювання після припинення лікування (погіршення симптомів РС порівняно зі станом до та під час лікування)		✓		

Це не повний перелік побічних ефектів. Про будь-які несподівані ефекти під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД зверніться до лікаря або фармацевта.

ЯК ЗБЕРІГАТИ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

- Не використовуйте пмс-ФІНГОЛІМОД після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.
- Зберігати при температурі від 15 до 25 ° C і захищати від вологи.
- Зберігати в оригінальній упаковці, захищати від вологи.
- Зберігайте в недоступному для дітей місці.

Повідомлення про побічні ефекти

Ви можете повідомляти про будь-які підозри на побічні ефекти, пов'язані із вживанням медичних препаратів, до суворо-регуляторного органу Health Canada:

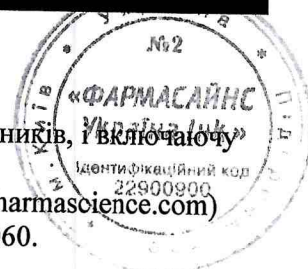
- Відвідайте веб-сторінку для формування звіту про побічні реакції (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) для отримання інформації про те, як відзвітувати онлайн, поштою або факсом; або
- Зателефонуйте за безкоштовним номером 1-866-234-2345.

ПРИМІТКА. Зверніться до Вашого лікаря, якщо вам потрібна інформація про те, як управляти своїми побічними ефектами. Канадська програма нагляду не надає медичної консультації.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ

Якщо ви хочете отримати додаткову інформацію про пмс-ФІНГОЛІМОД :

- Проконсультуйтеся зі своїм медичним працівником
- Знайдіть повну монографію продукту, підготовлену для медичних працівників, включаючи цю інформацію щодо споживачів, відвідавши веб-сайт Health Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>); веб-сайт виробника (www.pharmascience.com) або зателефонувавши спонсору Фармасайнс Інк. за номером 1-888-550-6060.



Якщо пацієнтка завагітніла під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, лікарям та пацієнтам рекомендується повідомляти про будь-які результати вагітності за телефоном 1-888-550-6060.

Цю листівку-вкладиш підготували:

Фармасайнс Інк.

Монреаль, Канада

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Останнє оновлення:

Директор

Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"

Мелехов П.Б.

21a

МОНОГРАФІЯ ПРОДУКТУ

пмс-ФІНГОЛІМОД

Фінголімод капсули

0,5 мг фінголімоду (у вигляді фінголімоду гідрохлориду)

Модулятор сфінгозин-1-фосфатних рецепторів

Фармасайнс Інк.
6111 Роялмаунт Авеню, 100,
Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада
www.pharmascience.com
Контрольний № подання: 235782

Дата перегляду:
10 лютого 2020 року



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"
Мельников П.Б.

Зміст

ЧАСТИНА I: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ СПЕЦІАЛІСТІВ
РЕЗЮМЕ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРОДУКЦІЮ
ПОКАЗАННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ
ПРОТИПОКАЗАННЯ
ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ
ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ
ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ
ПЕРЕДОЗУВАННЯ
ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ
СПЕЦІАЛЬНІ ІНСТРУКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯ
ФОРМИ ДОЗУВАННЯ, СКЛАД ТА УПАКОВКА

ЧАСТИНА II: НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ
КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ
ДЕТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ
ТОКСИКОЛОГІЯ
ЛІТЕРАТУРА

ЧАСТИНА III: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОЖИВАЧА



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"

Менсхов П.Б.

2102

пмс-ФІНГОЛІМОД
Фінголімод (у вигляді фінголімоду гідрохлориду)

ЧАСТИНА І: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ СПЕЦІАЛІСТІВ

РЕЗЮМЕ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРОДУКТ

Шлях введення	Форма випуску та дози	Всі немедикаментозні інгредієнти
Пероральний	Капсули 0,5 мг фінголімоду (у вигляді фінголімоду гідрохлориду)	Гідроксид амонію, заліза оксид чорний, кальцію фосфат двоосновний безводний, желатин, магнію стеарат, пропіленгліколь, шелакова глазур, титану діоксид та заліза оксид жовтий

ПОКАЗАННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Дорослі

пмс-ФІНГОЛІМОД (фінголімоду гідрохлорид) показаний в якості монотерапія для лікування пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючою формою розсіяного склерозу (РС) з метою зменшення частоти клінічних загострень та попередження прогресування фізичної інвалідності. пмс-ФІНГОЛІМОД , як правило, рекомендується хворим на РС, які мали неадекватну реакцію на один або більше препаратів, призначених для лікування розсіяного склерозу або були не в змозі переносити їх.

пмс-ФІНГОЛІМОД повинен призначатися тільки неврологами, які мають досвід лікування розсіяного склерозу, а також знають про ефективність та профіль безпеки пмс-ФІНГОЛІМОД у і можуть обговорювати його переваги/ризиків з пацієнтами.

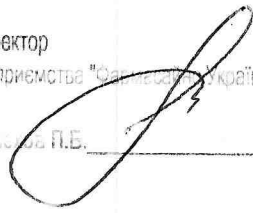
Геріатричні пацієнти (> 65 років)

Клінічні дослідження фінголімоду гідрохлориду не включали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років і старше, щоб визначити, чи відрізняється безпека та ефективність фінголімоду гідрохлориду серед пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Лікарі, які вирішили лікувати геріатричних пацієнтів, повинні враховувати, що лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД в умовах більшої частоти виникнення знижених функцій печінки, нирок, імунітету, легеневої та серцево-судинної системи, інших супутніх захворювань та супутньої медикаментозної терапії, вимагає обережності і може потребувати додаткового або більш частого моніторингу (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»; «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Педіатричні пацієнти (<18 років)

пмс-ФІНГОЛІМОД не показаний пацієнтам віком до 18 років.



Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Інк"
Чепель П.Б. 

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Пацієнти з гіперчутливістю до фінголімоду гідрохлориду або до будь-якого інгредієнта, що присутній в складі пмс-ФІНГОЛІМОД у або до компонентів капсули (повний перелік див. в розділі «ФОРМИ ДОЗУВАННЯ, СКЛАД ТА УПАКОВКА» монографії продукту).
 - Пацієнти з підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій, включаючи пацієнтів з ослабленим імунітетом в результаті лікування (наприклад, протипухлинної, імуносупресивної або імуномодуючої терапії, тотального лимфоїдного опромінення або трансплантації кісткового мозку) чи захворювання (наприклад, синдром імунодефіциту).
 - Пацієнти з важкими активними інфекціями, включаючи активні хронічні бактеріальні, грибові або вірусні інфекції (наприклад, гепатит, туберкульоз).
 - Пацієнти з відомими активними злоякісними новоутвореннями, за винятком пацієнтів з базальноклітинною карциномою.
 - Пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).
 - Пацієнти, у яких протягом останніх 6 місяців відбувся інфаркт міокарда, встановлено нестабільну стенокардію, інсульт/транзиторну ішемічну атаку, декомпенсовану серцева недостатність (яка потребує стаціонарного лікування) або серцева недостатність III / IV класів Нью-Йоркської кардіологічної асоціації.
 - Пацієнти з тяжкою серцевою аритмією, які потребують антиаритмічної терапії антиаритмічними препаратами Ia або III класу (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
 - Пацієнти з атріовентрикулярною (АВ) блокадою Мобіца II типу, АВ-блокадою третього ступеня або з синдромом слабкості синусового вузла, якщо у них немає кардіостимулятора (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Пацієнти з вихідним інтервалом QTc ≥ 500 мсек (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Вагітні жінки або жінки репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Перед початком лікування необхідно виключити вагітність, так як фінголімод може завдати шкоди плоду.



Директор
 Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"

 М. С. Хлоп П. Б.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

Вакцинація проти вітряної віспи

Серед пацієнтів, які приймали фінголімоду гідрохлорид (в рекомендованій дозі або більш високих дозах, що використовуються в клінічних випробуваннях), були дуже рідкісні випадки летального наслідку від вірусу вітряної віспи (*varicella zoster virus (VZV)*). Ці пацієнти отримували тривалу супутню терапію кортикостероїдами (більше 5 днів) для лікування рецидивів розсіяного склерозу. Перед лікуванням пмс-ФІНГОЛІМОДОМ пацієнти повинні бути перевірені на їх імунітет до вітряної віспи. Пацієнтам, у яких в анамнезі немає підтвердженої медичним працівником вітряної віспи або документації про повний курс вакцинації вакциною проти вітряної віспи, рекомендується пройти тестування на антитіла до вірусу вітряної віспи (*varicella zoster virus (VZV)*) перед початком терапії пмс-ФІНГОЛІМОДОМ. Перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ рекомендується пройти повний курс вакцинації проти вітряної віспи для пацієнтів з негативними антитілами (якщо він не протипоказаний). Лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ слід починати тільки через 1 місяць після вакцинації пацієнта, щоб забезпечити повний ефект вакцинації (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ ЗАХОДІВ, ЯКІ СЛІД ПРИЙНЯТИ ПЕРЕД ПОЧАТКОМ І ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ПМС-ФІНГОЛІМОДОМ

Див. розділи «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ», «ТОКСИКОЛОГІЯ» для отримання більш повної інформації.

пмс-ФІНГОЛІМОД слід використовувати під наглядом невролога, який має досвід лікування розсіяного склерозу і ознайомлений з безпекою та ефективністю пмс-ФІНГОЛІМОДОМ . Всім пацієнтам повинна бути зроблена електрокардіограма (ЕКГ) до застосування першої дози і через 6 годин після використання першої дози. Пацієнтів слід ретельно контролювати на предмет ознак і симптомів брадиаритмії з щогодинним виміром пульсу та артеріального тиску протягом як мінімум 6 годин після прийому першої дози.

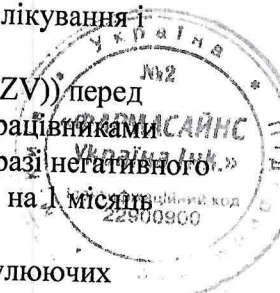
Ефекти з боку імунної системи

Фінголімоду гідрохлорид знижує кількість циркулюючих лімфоцитів до 20-30% від вихідного рівня за рахунок оборотної затримки в лімфоїдних органах і може підвищити ризик інфекцій.

- Слід відкласти початок прийому пмс-ФІНГОЛІМОДОМ пацієнтам з тяжкою активною інфекцією до її зникнення.
- Перед початком терапії перевірте повний загальний аналіз крові, якщо немає недавніх результатів (наприклад, за останні 6 місяців або після припинення попередньої терапії).
- Попросіть пацієнтів негайно повідомляти про симптоми інфекції під час лікування і протягом двох місяців після припинення лікування.
- Перевірте статус антитіл до вірусу вітряної віспи (*varicella-zoster virus (VZV)*) перед початком лікування, якщо в анамнезі немає підтверджених медичними працівниками випадків вітряної віспи або вакцинації вакциною проти вітряної віспи; в разі негативного результату рекомендується вакцинація з відкладенням початку лікування на 1 місяць після вакцинації, щоб забезпечити прояв повного ефекту вакцинації.
- Спільне застосування протипухлинних, імуносупресивних або імуномодуючих препаратів не рекомендується через ризик додаткових ефектів щодо імунної системи.

Директор
Підприємства "Сайнс Україна Ін 5"

Мельник П.Б.



Серцево-судинні ефекти

Початок лікування фінголімодом призводить до оборотного зниження частоти серцевих скорочень, а також пов'язане з затримкою атріовентрикулярної (АВ) провідності, включаючи окремі випадки спонтанного усунення повної АВ-блокади (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Умови, при яких не можна використовувати пмс-ФІНГОЛІМОД

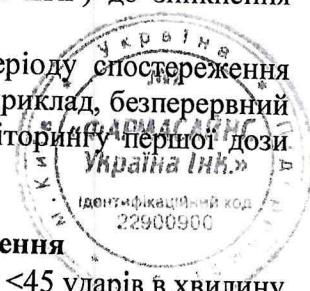
- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід використовувати серед пацієнтів з передсердною блокадою серця в анамнезі або наявною в даний час, присутніми в анамнезі повторюваними непритомністю, симптоматичною брадикардією, зі значним подовженням інтервалу QT (QTc > 470 мсек – для жінок або > 450 мсек – для чоловіків) (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ») або серед пацієнтів з відповідними факторами ризику подовження інтервалу QT (наприклад, гіпокаліємія, гіпомagneмія або вроджене подовження інтервалу QT) через ризик серйозних порушень серцевого ритму.
- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати пацієнтам із зупинкою серця, неконтрольованою гіпертензією або з важким нелікованим апное уві сні в анамнезі, оскільки у цих пацієнтів може погано переноситися виражена брадикардія (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»).
- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід призначати пацієнтам, які отримують паралельну терапію бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень, або іншими речовинами, які можуть знижувати частоту серцевих скорочень, оскільки є обмежений досвід щодо ситуацій одночасного застосування, тому це може бути пов'язано з виникненням тяжкої брадикардії і блокади серця. Якщо лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ вважається необхідним, слід звернутися до кардіолога за порадою щодо переходу на препарати, які не знижують частоту серцевих скорочень, або для відповідного моніторингу (наприклад, принаймні, нічного спостереження) під час початку лікування, якщо таке переведення не може бути реалізовано.

Моніторинг першої дози фінголімоду

- Для всіх пацієнтів потрібно зробити ЕКГ та виміряти артеріальний тиск до використання медикаменту й через 6 годин після застосування першої дози.
- Потрібно спостерігати за всіма пацієнтами на предмет ознак і симптомів брадиаритмії з щогодинним виміром пульсу та артеріального тиску протягом як мінімум 6 годин після першої дози.
- При появі симптомів брадиаритмії або АВ-блокади потрібно розпочати відповідне лікування з безперервним моніторингом (наприклад, безперервна ЕКГ) до зникнення симптомів
- Якщо пацієнту потрібно фармакологічне втручання протягом періоду спостереження першої дози, слід встановити безперервний нічний моніторинг (наприклад, безперервний моніторинг ЕКГ) в медичній установі і повторити стратегію моніторингу першої дози при введенні другої дози фінголімоду.

Також потрібен розширений моніторинг, доки не буде прийнято рішення

- якщо частота серцевих скорочень через 6 годин після введення дози <45 ударів в хвилину або є найнижчим значенням після введення дози, або
- якщо ЕКГ через 6 годин після першої дози показує повторне виникнення АВ-блокади другого ступеня чи більш високого ступеня.



Директор
Підприємства «Фармасін Україна Інв»
М. Сков П.Б.

Якщо ЕКГ через 6 годин після застосування першої дози виявлено інтервал QTc \geq 500 мсек, пацієнти повинні перебувати під наглядом протягом ночі. Фінголімод може привести до підвищення артеріального тиску. Регулярно вимірюйте артеріальний тиск у всіх пацієнтів.

Офтальмологічні ефекти

пмс-ФІНГОЛІМОД може викликати набряк жовтої плями з симптомами або без них.

- Офтальмологічна оцінка повинна проводитися через 3-4 місяці після початку лікування всім пацієнтам і в будь-який час у будь-якого пацієнта, що скаржиться на порушення зору.
- Пацієнти з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі схильні до підвищеного ризику набряку жовтої плями і повинні пройти офтальмологічне обстеження перед початком терапії пмс-ФІНГОЛІМОДОМ, а також регулярно проходити офтальмологічні огляди під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ.

Печінкові ефекти

пмс-ФІНГОЛІМОД може збільшувати печінкові трансамінази.

- Визначте рівні трансамінази та білірубіну до початку лікування, якщо немає недавніх результатів(наприклад, протягом останніх 6 місяців), кожні 3 місяці протягом першого року лікування і періодично після цього при відсутності симптомів або коли симптоми вказують на розвиток ушкодження печінки.

Вагітність

- пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний вагітним жінкам або жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції.
- Жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані про серйозний ризик для плоду і щодо необхідності ефективної контрацепції до початку лікування, під час терапії і протягом 2 місяців після лікування лікарським засобом пмс-ФІНГОЛІМОД.

Серцево-судинні ефекти

Початок лікування фінголімод пов'язано зі зниженням частоти серцевих скорочень, подовженням інтервалу PR і затримкою AV-провідності, що вимагає спостереження за пацієнтами протягом не менше 6 годин після отримання першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД у (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Фінголімод також асоціюється з подовженням інтервалу QTc (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Брадиаритмія

Зниження частоти серцевих скорочень

Початок лікування фінголімодом призводить до оборотного зниження частоти серцевих скорочень. Після застосування першої дози 0,5 мг зниження частоти серцевих скорочень є максимальним протягом 6 годин після прийому. Частота серцевих скорочень поступово повертається до вихідного рівня протягом приблизно одного місяця під час хронічного лікування (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»). ЧСС нижче 40 ударів в хвилину спостерігалася рідко (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Серед пацієнтів, які перенесли брадикардію в клінічних випробуваннях контрольованого розсіяного склерозу, цей стан, як правило, протікав безсимптомно, але у деяких пацієнтів (0,5%, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду і 0,2% пацієнтів, які отримували плацебо) спостерігалися симптоми від легкого до помірного, включаючи гіпотензію, запаморочення, втому, серцебиття, задишку, аритмію. і/або біль чи



Директор
Підприємства "ФАРМАСВІТ Україна Ін" 7
Мельник П.Б.

дискомфорт у грудях, які зникли протягом перших 24 годин лікування (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ», «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»)

Умови, при яких не можна застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД

Клінічні випробування за участю пацієнтів з розсіяним склерозом виключали пацієнтів з декількома серцево-судинними захворюваннями і / або факторами ризику. Через обмеженість досвіду у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями і / або факторами ризику, а також з-за відомих ефектів фінголімоду гідрохлорид може впливати на частоту серцевих скорочень і серцеву провідність, тому пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати у пацієнтів з наступними станами:

- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати у пацієнтів з сино-передсердною блокадою серця в анамнезі або з наявністю сино-передсердної блокади, у разі присутності в анамнезі повторюваних випадків непритомності або симптоматичної брадикардії чи значного подовження інтервалу QT ($QTc > 470$ мсек – у жінок або > 450 мсек – у чоловіків) (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»), у пацієнтів з відповідними факторами ризику подовження інтервалу QT (наприклад, гіпокаліємія, гіпомagneмія або вроджене подовження інтервалу QT) через ризик серйозних порушень серцевого ритму. У пацієнтів, яким пмс-ФІНГОЛІМОД не протипоказаний та прийнято рішення про проведення лікування, такі пацієнти повинні бути обстежені кардіологом до початку лікування для оцінки придатності та визначення найбільш відповідної стратегії моніторингу, що повинно відбуватися на фоні спостереження за хворим протягом ночі.
- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати пацієнтам із зупинкою серця, неконтрольованою артеріальною гіпертензією або важким нелікованим апное уві сні в анамнезі, так як у цих пацієнтів може погано переноситися виражена брадикардія (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»). У пацієнтів, яким пмс-ФІНГОЛІМОД не протипоказаний, якщо прийнято рішення про проведення лікування, таких пацієнтів слід обстежити, щоб оцінити придатність і визначити найбільш підходящу стратегію спостереження, що повинно відбуватися на фоні спостереження за хворим протягом ночі.
- Фінголімод гідрохлорид не вивчався серед пацієнтів з аритмією, які потребують лікування антиаритмічними препаратами Іа класу (наприклад, хінідин, дизопірамід) або ІІІ класу (наприклад, аміодарон, соталол). Антиаритмічні препарати Іа і ІІІ класу були пов'язані з випадками torsades de pointes у пацієнтів з брадикардією (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»).
- Є обмежений досвід застосування фінголімоду гідрохлориду серед пацієнтів, які одночасно отримують бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (наприклад, верапаміл або дилтіазем), або інші речовини, які можуть знижувати частоту серцевих скорочень (наприклад, дигоксин, інгібітори холінергестери або пілокарпін). Оскільки початок лікування фінголімодом також пов'язаний з брадикардією (див. «Зниження частоти серцевих скорочень»), одночасне вживання цих речовин під час початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД може бути пов'язано з важкою брадикардією і блокадою серця. Через потенційний адитивний ефект на частоту серцевих скорочень, пмс-ФІНГОЛІМОД не слід призначати пацієнтам, які одночасно отримують ці речовини. Якщо лікування пмс-ФІНГОЛІМОД вважається необхідним, слід звернутися до кардіолога за порадою щодо переходу на препарати, які не знижують частоту серцевих скорочень, або для відповідного моніторингу (наприклад, принаймні, протягом нічного моніторингу) під час початку лікування, якщо частоту серцевих скорочень знижують препарати та їх не можна скасувати (див. «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ»).

Директор
Підприємства "Фармацевтс Україна Інк"

Мельников П.Б.

Для пацієнтів з будь-яким з перерахованих вище станів лікування слід розглядати тільки в тому випадку, якщо очікувані переваги переважають відомі ризики.

Моніторинг першої дози фінголімоду

- Всім пацієнтам необхідно зробити ЕКГ та виміряти артеріальний тиск до лікування і через 6 годин після першої дози.
- Потрібно спостерігати за всіма пацієнтами на предмет ознак і симптомів брадиаритмії з щогодинним виміром пульсу і артеріального тиску протягом як мінімум 6 годин після першої дози.
- При появі симптомів брадиаритмії або АВ-блокади розпочати відповідне лікування з безперервним моніторингом (наприклад, безперервним моніторингом ЕКГ), поки симптоми не зникнуть.
- Якщо пацієнту потрібно фармакологічне втручання протягом періоду спостереження за першою дозою, слід встановити безперервний нічний моніторинг (наприклад, безперервний моніторинг ЕКГ) в медичній установі, а стратегію моніторингу першої дози слід повторити при введенні другої дози фінголімоду.

Також потрібно проводити розширений моніторинг, поки не буде встановлено остаточне рішення:

- якщо частота серцевих скорочень через 6 годин після введення дози становить <45 ударів в хвилину або є найменшим значенням після введення дози (припускаючи, що максимальний фармакодинамічний ефект на серце ще не проявився) або
- якщо ЕКГ через 6 годин після першої дози вказує на новий початок розвитку другого або більш високий ступінь АВ-блокади.

Якщо ЕКГ через 6 годин після першої дози показує інтервал QTc \geq 500 мсек, пацієнти повинні перебувати під наглядом протягом ночі.

Збільшення інтервалу PR і атріовентрикулярна (АВ) блокада

Початок лікування фінголімоду гідрохлоридом було пов'язано з подовженням інтервалу PR і затримкою АВ-провідності. Максимальне збільшення інтервалу PR відбувається приблизно через 6 годин після прийому препарату. У контрольованих клінічних дослідженнях III фази частота АВ-блокади першого ступеня на ЕКГ через 6 годин після першої дози склала 4,7% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлорид, і 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо, тоді як частота АВ блокади 2-го ступеня типу Мобіц I становив 0,2% для 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 0% для плацебо. Під час холтеровського моніторингу АВ-блокади 2-го ступеня за типом Мобіца I (Венкебаха) спостерігалася у 3,4% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, і у 2% пацієнтів, які отримували плацебо, тоді як АВ-блокада 2: спостерігалася у 1,7% пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг, але не серед пацієнтів, які отримували плацебо. Порушення провідності зазвичай були тимчасовими, безсимптомними і вирішувалися протягом перших 24 годин лікування. Повідомлялося про поодинокі випадки скороминущої, спонтанно зникаючої повної АВ-блокади під час постмаркетингового використання фінголімоду гідрохлориду (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ», «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Моніторинг під час повторного початку терапії після припинення лікування

Якщо терапію Фінголімод припиняють більш ніж на 2 тижні після першого місяця лікування, вплив на частоту серцевих скорочень і АВ-провідність може повторитися при повторному проведенні лікування фінголімод, тому слід застосовувати ті ж заходи безпеки, що і для першої дози (тобто контролювати стан пацієнта не менше 6 годин після першої дози). Протягом перших 2 тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви на один день або більше.

Протягом 3 і 4 тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви в лікуванні більш ніж на 7 днів.

Подовження інтервалу QTc

Фінголімод пов'язаний з подовженням інтервалу QTc (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ», «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

При ретельному дослідженні інтервалу QT з введенням доз 1,25 мг або 2,5 мг фінголімоду в стаціонарному стані, коли негативний хронотропний ефект фінголімоду все ще присутній, лікування може призвести до подовження QTc I з верхньою межею 90% CI \leq 13,0 мс. У дослідженнях розсіяного склерозу клінічно значущих ефектів на подовження інтервалу QTc не спостерігалось. Однак пацієнти з ризиком подовження інтервалу QT були виключені з клінічних досліджень.

Оскільки початок лікування фінголімод призводить до зниження частоти серцевих скорочень і, отже, до подовження інтервалу QT, пмс-ФІНГОЛІМОД не слід використовувати у пацієнтів зі значним подовженням інтервалу QT (QTc > 470 мсек – у жінок або > 450 мсек – у чоловіків), а також серед пацієнтів з відповідними факторами ризику подовження інтервалу QT (наприклад, гіпокаліємія, гіпомагніємія або вроджене подовження інтервалу QT). Якщо прийнято рішення про проведення лікування, таких пацієнтів повинен обстежити кардіолог до початку лікування, щоб оцінити придатність і визначити найбільш підходящий моніторинг, який повинен проводитися як мінімум протягом ночі.

Фінголімод гідрохлорид не вивчався серед пацієнтів, які отримували препарати, що подовжують інтервал QT. Оскільки очікується, що ризик подовження інтервалу QT буде більшим серед пацієнтів, які отримують супутнє лікування іншими препаратами, що подовжують інтервал QT, слід уникати використання пмс-ФІНГОЛІМОД з такими медикаментами. Якщо приймається рішення про лікування, таких пацієнтів слід оглянути кардіологу до початку лікування, оцінити їх придатність до лікування та визначити найбільш відповідний моніторинг, який повинен бути здійсненим принаймні протягом ночі.

Підозрюється, що багато лікарських засобів, що викликають подовження QT, збільшують ризик виникнення Torsade de pointes, поліморфної шлуночкової тахіаритмії. Torsade de pointes може протікати безсимптомно або відчуватися пацієнтом як запаморочення, серцебиття, синкопе або судоми. Якщо цей стан триватиме, torsade de pointes може перейти до шлуночкової фібриляції та раптової серцевої смерті.

Ефекти артеріального тиску

У клінічних випробуваннях на розсіяний склероз у пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, спостерігалось середнє підвищення систолічного тиску приблизно на 2 мм рт.ст. та діастолічного тиску приблизно на 1 мм рт.ст., що вперше було виявлене після приблизно 1 місяця від початку лікування та зберігається при продовженні лікування. У контрольованих дослідженнях, в яких прийняли участь 854 хворих на розсіяний склероз із застосуванням 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 511 хворих на розсіяний склероз, які отримували плацебо. Гіпертензія в якості побічної реакції відмічалася серед 5% пацієнтів для групи, яка застосовувала на 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та у 3% – для пацієнтів із застосуванням плацебо. Під час лікування ПМ-ФІНГОЛІМОД слід контролювати артеріальний тиск.

Імунні ефекти

Інфекції

Основним фармакодинамічним ефектом фінголімоду гідрохлориду є дозозалежне зменшення кількості периферичних лімфоцитів до 20-30% від базових значень. Це пов'язано з оборотною секвестрацією лімфоцитів у лімфоїдних тканинах. Оскільки елімінація фінголімоду після

Директор

Підприємства "Фармацевтична компанія ІНК" 10

Мельник П.Б.

припинення прийому фінголімоду гідрохлориду може зайняти до 2 місяців, відновлення кількості периферичних лімфоцитів до вихідних значень відбувається поступово (див. розділ «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»). пмс-ФІНГОЛІМОД може, таким чином, збільшувати ризик інфікування, включаючи умовно-патогенні інфекції (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ») під час лікування та протягом 2 місяців після припинення лікування. Потрібно продовжувати моніторинг інфекцій у цей період.

пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку умовно-патогенних інфекцій та пацієнтам з важкими активними інфекціями, включаючи активні хронічні бактеріальні, грибові або вірусні інфекції (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»).

Перед початком та під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД слід вжити наступних заходів обережності:

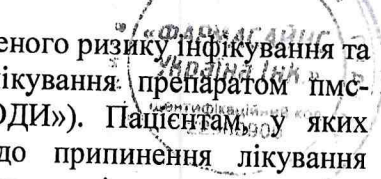
- Отримайте повний аналіз крові перед початком лікування, якщо немає останніх результатів (тобто протягом останніх 6 місяців або після припинення попередньої терапії). Лікування за допомогою пмс-ФІНГОЛІМОД не слід розпочинати, коли кількість лімфоцитів постійно перебуває нижче норми.
- Лікування не слід починати, коли є ознаки та симптоми важкої активної бактеріальної, грибової чи вірусної інфекції. Доручіть пацієнтам негайно повідомляти про симптоми або ознаки, що свідчать про будь-яку інфекцію, протягом лікування та в період 2 місяців після припинення лікування, щоб полегшити ранню діагностику та розпочати відповідні методи лікування (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Визначте статус імунізації для вірусу варицели зостер (varicella zoster virus (VZV)). Пацієнтів потрібно оцінити з огляду на їх імунітет до варицели (вітряної віспи) до початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД . Рекомендується, щоб пацієнти без підтвердженого лікарем анамнезу щодо вітрянки або документації про повний курс вакцинації проти вітряної віспи пройшли тестування на антитіла проти вірусу варицели перед тим, як розпочати терапію пмс-ФІНГОЛІМОД . Перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОД рекомендується повний курс вакцинації для антитіл-негативних хворих на вакцину проти варицели, якщо це не протипоказано (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Пацієнтам, які потребують вакцинації, початок лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД слід затримати на 1 місяць після вакцинації, щоб забезпечити повний ефект від вакцинації (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Під час 24-місячного плацебо-контрольованого клінічного дослідження розсіяного склерозу загальний показник інфекцій склав 72% та серйозних інфекцій 2% із супутнім застосуванням 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, який був подібний до рівня плацебо. Однак бронхіт та пневмонія частіше зустрічалися серед пацієнтів, які лікувалися фінголімодом гідрохлоридом (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Лікарі повинні проконсультувати пацієнтів щодо потенціалу підвищеного ризику інфікування та необхідної пильності під час лікування та після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Пацієнтам, у яких розвиваються серйозні інфекції, слід розглянути питання щодо припинення лікування препаратом ПМГ-ФІНГОЛІМОД, а переваги та ризики лікування слід переоцінити до повторного початку лікування.

Герпетичні інфекції

Двоє пацієнтів померли від герпетичних інфекцій під час контрольованих досліджень. Одна смерть була наслідком десемінованої первинної вітряної віспи, а інша – від енцефаліту, викликаного вірусом простого герпесу. В обох випадках пацієнти приймали дозу 1,25 мг фінголімоду (вище рекомендованої дози 0,5 мг) та отримували тривалу (більше 5 днів) супутню терапію кортикостероїдами для лікування підозр на рецидиви РС.



Директор
Підприємства "Фармасайнт Україна Інк"
Мельник П.Б.

Серйозні, небезпечні для життя події десемінованої вітряної віспи та простого герпесу, включаючи випадки енцефаліту та мультиорганної недостатності, відбулися із застосуванням фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг у постмаркетинговий період. Одна з цих подій – розповсюджена реактивація вірусу варицели зостер у пацієнта, який отримував тривалу супутня терапія кортикостероїдами, виявилася летальною.

Лікарі повинні бути пильними щодо клінічних симптомів, які можуть свідчити про серйозні герпетичні інфекції. Дисеміновані герпетичні інфекції повинні бути включені до диференціальної діагностики, коли пацієнти, які отримують пмс-ФІНГОЛІМОД, мають атипичний рецидив РС або поліорганну недостатність. У випадках поширення герпетичних інфекцій рекомендується протівірусна терапія та припинення лікування препаратом ФМС-ФІНГОЛІМОД. Лікування оперізуючого лишая відповідати чинним керівним рекомендаціям.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

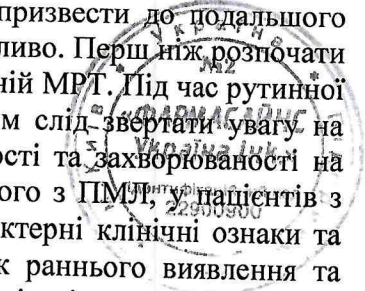
Про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), деякі з яких були смертельними, повідомлялося в постмаркетинговий період (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). ПМЛ – це умовно-патогенна інфекція, спричинена вірусом JC (JC virus – JCV), що, як правило, виникає лише серед пацієнтів, які мають імунокомпрометацію, тому може бути смертельним або призвести до важкої втрати працездатності. В деяких з повідомлених випадків виникнення ПМЛ спостерігається у пацієнтів, які раніше не лікувалися наталізумабом, який має відому асоціацію з ПМЛ, та у пацієнтів, які раніше не приймали або не приймали одночасно жодних імуносупресивних чи імуномодуючих препаратів. Про інші системні медичні стани, у результаті яких була порушена функція імунної системи, у більшості випадків не повідомлялося. Ці випадки ПМЛ мали місце приблизно через 2-3 роки лікування. Зв'язок між ризиком ПМЛ та тривалістю лікування не відомий. Частота захворюваності на ПМЛ виявляється вищою для пацієнтів із Японії; причини наразі невідомі.

Лікарі повинні бути пильними щодо клінічних симптомів або результатів МРТ, які можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ лікування ПМ-ФІНГОЛІМОД слід призупинити до виключення ПМЛ. Типові симптоми, пов'язані з ПМЛ, різноманітні, прогресують протягом днів до тижнів і включають збільшення слабкості на одній стороні тіла або незграбність кінцівок, порушення зору та зміни мислення, пам'яті та орієнтації, що призводять до плутанини й змін особистості.

Результати МРТ, що свідчать про ПМЛ, можуть бути очевидними до появи клінічних ознак або симптомів. Повідомлялося про випадки ПМЛ, діагностованих на підставі результатів МРТ та виявлення ДНК JCV в спинномозковій рідині за відсутності клінічних ознак або симптомів, характерних для ПМЛ серед пацієнтів, які отримували препарати для лікування РС, пов'язані з ПМЛ, включаючи фінголімод гідрохлорид. У багатьох з цих пацієнтів згодом з'явилися симптоми ПМЛ. Тому моніторинг за допомогою МРТ щодо ознак, які можуть відповідати ПМЛ, може бути корисним, і будь-які виявлені підозрілі явища повинні призвести до подальшого дослідження, щоб забезпечити ранню діагностику ПМЛ, якщо це можливо. Перш ніж розпочати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, лікарю повинен бути доступний останній МРТ. Під час рутинної МРТ (відповідно до національних та місцевих рекомендацій) лікарям слід звертати увагу на суттєві ураження ПМЛ. Повідомлялося про зниження рівня смертності та захворюваності на ПМЛ після відміни іншого медикаменту для лікування РС, пов'язаного з ПМЛ, у пацієнтів з безсимптомною ПМЛ порівняно з пацієнтами з ПМЛ, які мали характерні клінічні ознаки та симптоми при діагностиці. Невідомо, чи є ці відмінності внаслідок раннього виявлення та припинення лікування РС або через відмінності захворювання у цих пацієнтів.

Криптококовий менінгіт

Повідомлялося про випадки криптококового менінгіту в постмаркетинговому період, як правило, приблизно через 2-3 роки лікування, але симптоми можуть виникати і раніше. Зв'язок



Директор
Підприємства "Фармацевтика Україна" ІП
Мельхов П.Б.

між ризиком виникнення криптококової інфекції та тривалістю лікування не відомий (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Деякі випадки криптококового менінгіту виявилися смертельними. Пацієнтам із симптомами та ознаками, що відповідають криптококковому менінгіту, слід пройти оперативну діагностичну оцінку та призначити відповідне лікування, якщо діагностовано криптококовий менінгіт.

Вірус папіломи людини

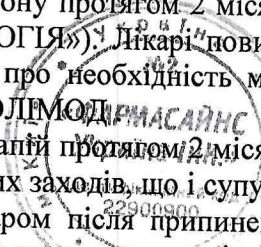
Повідомлялося про інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), включаючи папілому, дисплазію, бородавки та рак, пов'язаний з ВПЛ, під час лікування фінголімодом у постмаркетингових умовах (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Через імуносупресивні властивості фінголімоду слід розглянути вакцинацію проти ВПЛ до початку лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД з урахуванням рекомендацій щодо вакцинації. Обстеження на рак, включаючи ПАП-тест, рекомендується проводити відповідно до стандартів огляду.

Вакцинація

- Застосування живих атенуйованих вакцин під час лікування ПМС-ФІНГОЛІМОД та протягом двох місяців після припинення лікування не рекомендується через ризик зараження вакциною (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Вакцинація може бути менш ефективною протягом лікування і в період 2 місяців після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).
- Пацієнтам з негативними результатами тесту на антитіла до IgG на вірусу вітряної віспи через відсутність попереднього перенесення або вакцинації, які не мають протипоказань до вакцини перед початком лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, рекомендується повний курс вакцинації проти вітряної віспи. Початок терапії пмс-ФІНГОЛІМОД слід відкласти на місяць після вакцинації, щоб забезпечити повний ефект від вакцинації (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Рекомендації щодо імунізації (звичайні та специфічні групи ризику) Національного консультативного комітету з імунізації (NACI) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php>) та місцевих відповідальних органів слід враховувати з залученням фахівців з інфекційних захворювань при оцінці потреби в інших щепленнях перед початком та під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД .

Вплив на імунну систему після припинення лікування

Якщо прийнято рішення про припинення лікування пмс-ФІНГОЛІМОД , лікар і пацієнт повинні знати, що Фінголімод залишається в крові і здійснює фармакодинамічні ефекти, такі як зниження кількості лімфоцитів, на термін до двох місяців після прийому останньої дози. Кількість лімфоцитів, в основному, повертається до нормального діапазону протягом 2 місяців після припинення терапії (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»). Лікарі повинні повідомити пацієнтам про потенційний ризик підвищення інфекцій і про необхідність мати пильність протягом двох місяців після припинення лікування пмс-ФІНГОЛІМОД. Через тривалі фармакодинамічні ефекти фінголімоду, початок інших терапій протягом 2 місяців після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД вимагає тих же запобіжних заходів, що і супутнє лікування пмс-ФІНГОЛІМОД . Використання імунодепресантів незабаром після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД може привести до адитивного ефекту на імунну систему, і тому слід дотримуватися обережності (див. «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ», «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).



Директор
Підприємство "Фармасайн Україна Інк"
Мельников П.Б.

219

Попереднє і супутнє лікування протипухлинними, імуносупресивними або імуномодулюючими медикаментами

Спільне застосування протипухлинних, імунодепресивних або імуномодулюючих препаратів не рекомендується через ризик додаткових ефектів імунної системи (див. «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ»). З тієї ж причини кортикостероїди слід призначати одночасно з обережністю, а конкретні рішення щодо дозування і тривалості супутнього лікування повинні ґрунтуватися на клінічній оцінці. Спільне призначення короткого курсу кортикостероїдів (до 5 днів відповідно до протоколів дослідження) не збільшує загальну частоту інфекції у пацієнтів, які отримували фінголімод в клінічних випробуваннях III фази, в порівнянні з плацебо.

При зміні на терапію, що модифікує інше захворювання, з імуносупресивної або імуномодулюючої дії чи з неї, необхідно враховувати період напіввиведення і механізм дії пмс-ФІНГОЛІМОД і іншої терапії, щоб уникнути адитивного імунного ефекту при одночасному мінімізації ризику реактивації хвороби. Перед початком нового лікування повинен бути доступний нещодавній загальний аналіз крові, щоб переконатися, що будь-які імунні ефекти (наприклад, цитопенія) після припиненої терапії зникли.

Бета-інтерферон, глатирамеру ацетат або диметилфумарат

Застосування пмс-ФІНГОЛІМОД зазвичай можна починати відразу після припинення прийому бета-інтерферону, глатирамера ацетату або диметилфумарату за умови, що імунні ефекти (наприклад, цитопенія) від цих методів лікування зникли.

Наталізумаб або теріфлуномід

Виведення наталізумабу зазвичай займає до 2-3 місяців після припинення прийому. Без процедури прискореної елімінації виведення теріфлуноміду з плазми може зайняти від декількох місяців (в середньому: 8 місяців) до 2 років. Через тривалий період напіввиведення наталізумабу або теріфлуноміду слід дотримуватися обережності щодо потенційних адитивних імунних ефектів при переході пацієнтів з цих методів лікування на пмс-ФІНГОЛІМОД. Рекомендується ретельна індивідуальна оцінка термінів початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.

Алемтузумаб

Згідно з технічними характеристиками і тривалості імуносупресивних ефектів алемтузумабу, описаних в його Монографії продукту, починати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД після алемтузумабу не рекомендується, якщо тільки переваги лікування пмс-ФІНГОЛІМОД явно не переважають ризики для окремого пацієнта.

Печінка / жовчовивідні шляхи / підшлункова залоза

Функція печінки

У пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували фінголімоду гідрохлорид, повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів, в основному аланінамінотрансамінзи (АЛТ). У клінічних випробуваннях 3-кратне перевищення верхньої межі норми (ВМН) або більше підвищення рівня АЛТ відбулося у 8% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, в порівнянні з 2% пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення в 5 разів вище верхньої межі норми спостерігалось у 2% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, і у 1% пацієнтів, які отримували плацебо. У клінічних випробуваннях прийом фінголімоду гідрохлориду скасовували, якщо підвищення перевищувало в 5 разів ВМН. Повторення підвищення рівня АЛТ відбулося повторно серед деяких пацієнтів, які підтримували терапію з фінголімодом. Більшість підвищень відбулося протягом 6-9 місяців після початку лікування, а рівні трансаміназ в сироватці крові повернулися до норми приблизно

Україна
Директор
Підприємства "Фармацевтична інк"
Мелехов П.Б.
14

протягом 2 місяців після припинення прийому фінголімоду гідрохлориду (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Для всіх пацієнтів до початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД повинні бути доступні останні (тобто протягом останніх 6 місяців) рівні трансамінази та білірубіну. Під час лікування ферменти печінки слід оцінювати кожні 3 місяці протягом першого року і періодично надалі. Якщо рівень печінкових трансаміназ перевищує верхню межу норми в 5 раз, слід проводити більш частий моніторинг, включаючи вимірювання рівня білірубіну і лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці. При повторному підтвердженні рівня печінкових трансаміназ, що перевищують 5-кратний верхня межа норми, лікування пмс-ФІНГОЛІМОД слід перервати і відновити тільки після нормалізації показників печінкових трансаміназ. Перед повторним початком лікування слід повторно оцінити переваги та ризики лікування.

Пацієнтам, у яких під час лікування розвиваються симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як незрозуміла блювота, біль в животі, втома, анорексія або жовтяниця і / або темна сеча, слід перевірити ферменти печінки, а прийом пмс-ФІНГОЛІМОД слід припинити, якщо підтверджено значне пошкодження печінки (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Пацієнти з уже існуючим захворюванням печінки можуть піддаватися підвищеному ризику розвитку підвищених ферментів печінки під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ» «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Новоутворення

Для пацієнтів, які приймають імунодепресанти або імуномодулятори, існує потенціал підвищеного ризику лімфом та інших злоякісних новоутворень, особливо шкірних.

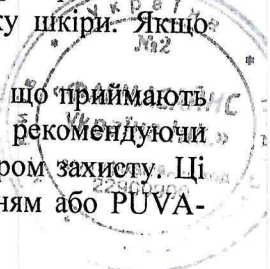
Лімфома

Випадки лімфоми, в основному неходжкінської лімфоми, включаючи як Т-клітинний, так і В-клітинний типи, а також лімфому ЦНС, були зареєстровані в ході клінічних випробувань і в постмаркетингових умовах застосування фінголімоду гідрохлориду (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Повідомлені випадки були неоднорідними за своєю природою. Частота випадків лімфоми (В-клітинні і Т-клітинні) була вищою в клінічних випробуваннях, ніж очікувалося в загальній популяції. Повідомлялося про шкірну Т-клітинну лімфому (включаючи грибоподібний мікоз) при прийомі фінголімоду гідрохлориду в постмаркетинговий період.

Базально-клітинна карцинома і інші шкірні новоутворення

У пацієнтів, які отримували фінголімод гідрохлорид, повідомлялося про базальноклітинний рак та інші шкірні новоутворення, включаючи злоякісну меланому, плоскоклітинний рак, клітинний рак Меркеля і саркому Капоші (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Пацієнтам, які отримують пмс-ФІНГОЛІМОД, рекомендується проявляти пильність щодо шкірних новоутворень. Медичним працівникам і пацієнтам рекомендується контролювати підозрілі ураження шкіри перед початком лікування та регулярно під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, особливо для пацієнтів з факторами ризику виникнення раку шкіри. Якщо спостерігається підозріле ураження шкіри, його слід негайно обстежити.

Оскільки існує потенційний ризик злоякісного новоутворення шкіри, пацієнтів, що приймають фінголімод, слід застерегти від впливу сонячних променів і ультрафіолету, рекомендуючи одягати захисний одяг і використовувати сонцезахисний крем з високим фактором захисту. Ці пацієнти не повинні отримувати одночасну фототерапію з УФ- випромінюванням або PUVA-фотохіміотерапію.



Директор
Підприємства "Сармакс Фарма Інк"
15
Меларко П.Б.

Неврологічні ефекти

Синдром задньої оборотної енцефалопатії

Повідомлялося про поодинокі випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії (PRES) при дозі 0,5 мг в клінічних випробуваннях і в постмаркетингових умовах. Повідомлені симптоми включали раптовий початок сильного головного болю, нудоти, блювоти, зміну психічного статусу, порушення зору і судоми. Повідомлялося про епілептичний статус в зв'язку з PRES. Симптоми PRES зазвичай оборотні, але можуть перерости в ішемічний інсульт або крововилив в мозок. Затримка в діагностиці та лікуванні може призвести до незворотних неврологічних наслідків. При підозрі на PRES прийом пмс-ФІНГОЛІМОД слід припинити.

Пухлиноподібні ураження

Повідомлялося про випадки пухлинних уражень, пов'язаних з рецидивом РС, в постмаркетингових умовах. При важких рецидивах необхідно провести МРТ для виключення пухлинних утворень. Припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД має розглядатися лікарем в індивідуальному порядку з урахуванням індивідуальних переваг і ризиків.

Повернення активності захворювання (відновлення) і серйозне збільшення інвалідності після скасування Фінголімод

Після припинення прийому фінголімод гідрохлориду в постмаркетингових умовах повідомлялося про серйозне збільшення інвалідності, що супроводжується множинними новими вогнищами на МРТ. Пацієнти в більшості з цих зареєстрованих випадків не повернулися до функціонального статусу, який у них був до припинення прийому фінголімоду. Збільшення інвалідності зазвичай відбувалося протягом 12 тижнів після припинення прийому фінголімоду, але повідомлялося до і після 24 тижнів після припинення прийому фінголімоду. Тому показана обережність при припиненні терапії фінголімодом. Потрібно спостерігати за пацієнтами на предмет розвитку високої активності захворювання і серйозного збільшення інвалідності після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД і при необхідності починати відповідне лікування.

Судоми

Слід дотримуватися обережності при призначенні пмс-ФІНГОЛІМОД пацієнтам з уже існуючим судомним розладом. В основних дослідженнях повідомлялося про випадки судом з більшою частотою у пацієнтів, які отримували фінголімод, в порівнянні з їх відповідними контрольними групами (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Невідомо, чи були ці події пов'язані з ефектами тільки розсіяного склерозу, фінголімоду або їх комбінації.

Офтальмологічні прояви

Макулярної набряк

Макулярної набряк (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ») з або без візуальних симптомів були зареєстровані у 0,4% пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг в порівнянні з 0,1% пацієнтів, які отримували плацебо. Набряк жовтої плями переважно в перші 3-4 місяці терапії. У деяких пацієнтів відзначалося нечіткість зору або зниження гостроти зору. Тим не менше, інші не мали зазначених симптомів, а макулярний набряк було діагностовано при звичайному офтальмологічному обстеженні. Макулярної набряк, зазвичай, зменшувався або минав внаслідок лікування або після скасування прийому препарату, але у деяких пацієнтів спостерігався залишковий розлад гостроти зору навіть після зникнення макулярного набряку. У клінічних випробуваннях лікування фінголімодом гідрохлоридом припиняли, коли розвивався набряк жовтої плями, а після зникнення небажаного явища їм не було повторно призначено лікування.

Директор
Підприємства «Біомастер Україна Інк»

Мелев П.Б.

Офтальмологічне обстеження рекомендується через 3-4 місяці після початку лікування, якщо пацієнти повідомляти про порушення зору в будь-який час під час терапії фінголімодом гідрохлоридом. В такому випадку слід проводити обстеження очного дна, включаючи макулу, слід проводити (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Рекомендується припинити прийом ЛЗ пмс-ФІНГОЛІМОД, якщо у пацієнта розвивається макулярний набряк. Продовження лікування пацієнтів з набряком жовтої плями не оцінювалося. А рішення про те, чи слід відновлювати терапію пмс-ФІНГОЛІМОД після зникнення макулярного набряку, необхідно приймати з врахуванням потенційних переваг і ризиків для людини.

Макулярний набряк серед пацієнтів з увеїтом або хворих на цукровий діабет в анамнезі

Пацієнти з увеїтом в анамнезі та пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик макулярного набряку (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Пацієнти з розсіяним склерозом та супутнім цукровим діабетом були виключені з клінічних випробувань з фінголімоду гідрохлоридом. В інших клінічних випробуваннях фінголімоду гідрохлориду, де включали пацієнтів з діабетом, частота набряку жовтої плями була в кілька разів вище в порівнянні з пацієнтами без діабету, а набряк жовтої плями у пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид (діабетична і недіабетична групи) був в два рази частішим в порівнянні з пацієнтами, які отримували контрольне лікування.

На додаток до офтальмологічної оцінки перед початком терапії пмс-ФІНГОЛІМОД і через 3-4 місяці після початку лікування рекомендується регулярне обстеження пацієнтів з розсіяним склерозом, цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі при отриманні терапії пмс-ФІНГОЛІМОД.

Респіраторні ефекти

Дозозалежне зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (forced expiratory volume over 1 second (FEV1)) і дифузної ємності легенів за монооксидом вуглецю (diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO)) спостерігалася серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид вже через 1 місяць після початку лікування (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Зміни FEV1, мабуть, є оборотними після припинення лікування, але недостатньо інформації для визначення оборотності зниження DLCO після припинення прийому лікарського засобу.

Слід проводити спірометричну оцінку респіраторної функції і оцінку DLCO під час терапії пмс-ФІНГОЛІМОД за клінічними показаннями.

Пацієнти з розсіяним склерозом та порушеною функцією дихання (наприклад, фіброз легенів, діагноз активної хвороби легенів, відхилення від норми функціональних тестів легенів) були виключені з клінічного випробування фінголімоду гідрохлориду.

пмс-ФІНГОЛІМОД слід застосовувати з обережністю пацієнтам з важкими респіраторними захворюваннями, такими як легеневий фіброз, помірна і важка астма або хронічна обструктивна хвороба легень (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Метаболічні ефекти

Загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької щільності та тригліцериди 2
під час лікування фінголімодом

Лікування фінголімодом призводить до підвищення рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Ці спостереження слід враховувати при лікуванні пацієнтів з раніше існуючою гіперліпідемією, атеросклерозом, або ішемічною хворобою серця.



Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна ІПК"

Маслова П.Б.

Психіатричні ефекти

Депресія і суїцидальні думки

Відомо, що депресія і суїцидальні думки частіше виникають серед популяції РС. Зв'язок між виникненням депресії і / або суїцидальних думок і використанням Фінголімоду гідрохлориду в популяції РС не встановлено. Пацієнтам, їх сім'ям та особам, які здійснюють догляд за такими пацієнтами, слід рекомендувати стежити за появою будь-яких симптомів депресії і / або суїцидальних думок і повідомляти лікаря про це для оперативної оцінки.

Сексуальна функція / репродуктивна активність

Роди та розроджуваність

Даних про вплив Фінголімоду на пологи і розродження немає.

Безпліддя

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

Репродуктивна токсичність для жінок

За даними досліджень на тваринах, Фінголімод гідрохлорид потенційно тератогенний (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ», «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Репродуктивна токсичність для чоловіків

Наявні дані не припускають, що Фінголімод гідрохлорид може бути пов'язаний з підвищеним ризиком токсичності для плода, опосередкованим чоловічою репродуктивною системою.

Особливі групи населення

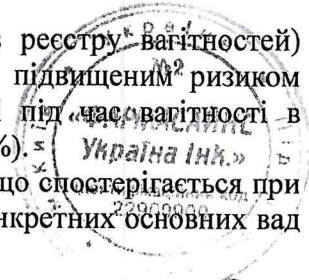
Жінки репродуктивного віку / контрацепція

пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний вагітним жінкам або жінкам з дітородним потенціалом, які не використовують ефективну контрацепцію (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Тому перед початком лікування жінок репродуктивного віку має бути наявним негативний результат тесту на вагітність, а також необхідно проконсультуватися щодо серйозного ризику для плода. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом 2 місяців після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, так як лікарський засіб протягом цього часу виводиться з організму (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»). Якщо жінка завагітніє під час застосування цього препарату, пацієнтка повинна знати про ризик для плоду.

Вагітні жінки

пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний вагітним або жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективної контрацепції (див. Побічна дія). Немає відповідних і добре контрольованих досліджень серед вагітних.

Доступні дані про пацієнтів (постмаркетингові дані та інформація з реєстру вагітностей) дозволяють припустити, що використання Фінголімоду асоціюється з підвищеним² ризиком серйозних вроджених вад розвитку (приблизно 5%) при застосуванні під час вагітності в порівнянні з поширеністю, яка спостерігається в загальній популяції (2-4%). Патерн вад розвитку, описаний для Фінголімоду, аналогічний паттерну, що спостерігається при загальній чисельності населення; проте підвищена поширеність таких конкретних основних вад розвитку була прийнятою до відома:



- Вроджені вади серця, такі як дефекти міжпередсердної перегородки.
- Ниркові аномалії
- Скелетно-м'язові аномалії

Якщо жінка завагітніла під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, лікування необхідно припинити. пмс-ФІНГОЛІМОД необхідно припинити за 2 місяці до планування вагітності. Лікар має попередити про ризик шкідливого впливу на плід, пов'язаний з лікуванням, та призначити подальше медичне обстеження (наприклад, УЗД). Також слід враховувати можливість важкого загострення хвороби серед жінок, котрі припиняють прийом пмс-ФІНГОЛІМОД через вагітність або заплановану вагітність. Пацієнти повинні проконсультуватися зі своїм лікарем щодо можливих альтернатив (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Дослідження на тваринах показали, що Фінголімод викликає репродуктивну токсичність, включаючи втрату плода й тератогенність. При пероральному застосуванні Фінголімоду вагітним щурам в період органогенезу, спостерігалася підвищена частота вад розвитку плоду й летальність ембріона та плоду, починаючи з доз, відповідних дворазовому впливу у людини в рекомендованій дозі 0,5 мг. Найбільш частими вісцеральними вадами розвитку плоду у щурів були розлади артеріального стовбуру та дефект міжшлуночкової перегородки. Пероральне введення Фінголімоду вагітним кроликам під час органогенезу призводило до збільшення випадків ембріофетальної летальності та затримки росту плоду, починаючи з доз, аналогічних впливу на людину при рекомендованій дозі 0,5 мг (див. «ТОКСИКОЛОГІЯ»).

Реєстр вагітних

Існує реєстр, в якому відслідковуються результати вагітності у жінок, які зазнали впливу пмс-ФІНГОЛІМОД у під час вагітності. Якщо під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД пацієнтка завагітніла, лікарям рекомендується повідомити про цю подію, зателефонувавши в реєстр вагітних пмс-ФІНГОЛІМОД за номером 1-888-550-6060.

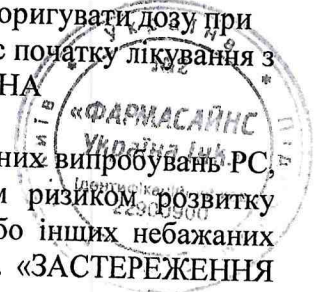
Жінки, які годують грудьми

Фінголімод виділяється з молоком тварин, які отримували лікування в період лактації. Немає даних щодо впливу Фінголімоду гідрохлориду на дитину, яка перебуває на грудному вигодовуванні, або ефекти Фінголімоду гідрохлорид на молочну секрецію. Оскільки багато препаратів виділяються з грудним молоком і через можливість серйозних побічних реакцій Фінголімоду серед грудних дітей, жінкам під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД у не можна годувати грудьми.

Печінкова недостатність

пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (Чайлд-П'ю клас С) (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Хоча у пацієнтів немає необхідності коригувати дозу при легкій або помірній печінковій недостатності, слід бути обережними під час початку лікування з використанням пмс-ФІНГОЛІМОД у у цих пацієнтів («ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Пацієнти з уже існуючим захворюванням печінки були виключені з клінічних випробувань РС, тому не відомо про вплив лікування серед пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку порушення функціональних проб печінки, важких ушкоджень печінки або інших небажаних явищ під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ серед таких пацієнтів (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).



Директор
Підприємства "Середнісайдс Україна Інк"
Мельхов П.Б.

Ниркова недостатність

Рекомендується з обережністю застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД серед пацієнтів з тяжким ураженням нирок (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Педіатричні пацієнти (<18 років)

пмс-ФІНГОЛІМОД не показаний для використання серед педіатричних пацієнтів (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Геріатричні пацієнти (> 65 років)

Клінічні дослідження Фінголімоду гідрохлориду не включали достатню кількість пацієнтів у віці 65 років і старше для оцінки ефективності та безпеки в цій віковій групі. Через виникнення підвищеної частоти погіршення функції печінки, нирок, імунітету, легень і серцево-судинної системи, внаслідок інших супутніх захворювань і супроводжуючої медикаментозної терапії, тому лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ потребує обережності і може вимагати додаткового або більш частого спостереження серед геріатричних пацієнтів (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ЛОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Інформація для пацієнтів

Інформація для споживачів входить в пакування пмс-ФІНГОЛІМОД та видається пацієнту. Особам, які отримують пмс-ФІНГОЛІМОД, також слід надати наступну інформацію під час консультації з лікарем або фармацевтом:

1. Генеральні рекомендації

Узагальнити для пацієнтів інформацію про переваги і потенційні ризики лікування внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД. Попросіть пацієнтів приймати пмс-ФІНГОЛІМОД один раз в день відповідно до приписів. Скажіть пацієнтам не припиняти прийом лікарським засобом пмс-ФІНГОЛІМОД без попереднього обговорення цього з відповідальним за терапію лікарем.

2. Серцево-судинні ефекти і моніторинг першої дози

Повідомте пацієнтам, що початок лікування Фінголімодом призводить до зниження частоти серцевих скорочень. Зазначте, що їм буде потрібно контролювати частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск в кабінеті лікаря або іншого медичного закладу протягом не менше 6 годин після застосування першої дози, і що вони змушені будуть зробити ЕКГ перед призначенням і в кінці 6-годинного періоду моніторингу. Також повідомте пацієнтам, що в разі аномалій ЕКГ, таких як дуже повільне серцебиття в кінці 6-годинного періоду спостереження або симптоми брадиаритмії, їх потрібно буде контролювати довше, а можливо і протягом ночі, поки не будуть виявлені шляхи вирішення проблеми. Симптоми брадиаритмії можуть включати запаморочення або серцебиття. Повідомте пацієнтам, що при припиненні прийому Фінголімоду протягом більше двох тижнів та наступним відновленням лікування ефекти будуть аналогічними як для тих, кого спостерігають на початку лікування, де є необхідність спостерігати протягом як мінімум 6 годин, в тому числі з періодичною оцінкою частоти серцевих скорочень.

3. Ризик інфекцій

Повідомте пацієнтів, що у них може збільшитися ризик отримати інфекції під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, тому їм слід проконсультуватися зі своїм лікарем у разі розвитку симптомів зараження. Повідомте пацієнтам, що існує потенціал додаткових системних ефектів імунітету, якщо потрібно проводити терапію кортикостероїдами. Повідомте пацієнтів, що слід уникати деяких видів вакцинації під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ і протягом 2 місяців після скасування терапії. Проконсультуйте пацієнтів, що не перенесли вітряну віспу або вакцинацію проти вітряної віспи, щодо рекомендації вакцинувати їх до початку лікування ІЗ пмс-ФІНГОЛІМОДОМ.

Україна
№2
«ФАРМАСІНС
Україна Інк.»
Ідентифікаційний код
Директор
Підприємства «Фармасінс Україна Інк.»
Гелекес П.Б.
20

4. Підвищення артеріального тиску.

Повідомте пацієнтів, що під час тривалого лікування може статися підвищення артеріального тиску внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД, тому має проводитися регулярний моніторинг артеріального тиску.

5. Підвищення рівня ферментів печінки

Повідомте пацієнтів, що пмс-ФІНГОЛІМОД може підвищувати рівень ферментів печінки. Зазначте, що будуть проводитися регулярні аналізи крові і що пацієнтам слід зв'язатися зі своїм лікарем, якщо під час лікування у них виникнуть незрозумілі нудота, блювота, болі в животі, втома, анорексія або жовтяниця і / або темна сеча.

6. Макулярний набряк

Повідомте пацієнтів, що пмс-ФІНГОЛІМОД може викликати макулярний набряк, і що їм слід зв'язатися зі своїм лікарем, якщо вони відчують будь-які зміни у своєму зорі. Повідомте пацієнтів з цукровим діабетом або увеїтом в анамнезі, що у них підвищений ризик набряку жовтої плями.

7. Вплив на органи дихання

Порадьте пацієнтам зв'язатися зі своїм лікарем, якщо у них вперше виникне задишка або погіршиться дихання.

8. Ризик для плода

У дослідженнях на тваринах було показано, що Фінголімод потенційно тератогенний. Протипоказано застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції та вагітним.

- Негативний результат тесту на вагітність повинен бути підтверджений до початку лікування, і його слід повторювати через відповідні інтервали.
- Жінок репродуктивного віку необхідно інформувати до початку лікування і регулярно після цього консультивати про серйозні ризики фінголімоду для плода.
- Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування і протягом 2 місяців після припинення лікування.
- Під час лікування жінки не повинні вагітніти. Якщо під час лікування пацієнтка завагітніла, прийом пмс-ФІНГОЛІМОД у необхідно скасувати. При припиненні лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ в зв'язку з вагітністю або внаслідок планування вагітності слід враховувати можливе відновлення активності захворювання. Необхідно провести медичну консультацію щодо ризику шкідливого впливу на плід, пов'язаного з лікуванням Фінголімоду, а також слід виконати ультразвукове дослідження.
- прийом пмс-ФІНГОЛІМОД необхідно припинити за 2 місяці до планування вагітності.

9. Лікарська взаємодія

Повідомте пацієнтів, що одночасний прийом деяких серцевих препаратів може збільшити ризик брадиаритмії з введенням першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД, тому попросіть їх надати інформацію про всі ліки, які приймаються в даний час.

Повідомте пацієнтів, що спільне застосування протипухлинних, імуносупресивних або імуномодулюючих препаратів не рекомендується через ризик додаткових ефектів на імунну систему.



Директор
Підприємства «Фармацевтичний відділ» УЗ «УкрІнн»

Мілошев П.С.

10. Збереження ефектів пмс-ФІНГОЛІМОД після відміни препарату

Повідомте пацієнтів, що пмс-ФІНГОЛІМОД залишається в крові і продовжує виявляти ефекти, включаючи зниження кількості лімфоцитів в крові, протягом до 2 місяців після прийому останньої дози.

11. Ризик раку шкіри.

Повідомте пацієнтів, що серед пацієнтів з РС, які отримували Фінголімод гідрохлорид, були зареєстровані випадки раку шкіри, тому пацієнти повинні контролювати і повідомляти про будь-які підозрілі ураження до початку лікування і під час лікування Фінголімодом. Порадьте пацієнтам обмежити вплив сонячного світла і ультрафіолетових променів за допомогою відповідного захисного одягу та застосування сонцезахисного крему з високим ступенем захисту від ультрафіолету.

12. Випадки ПМЛ

Повідомте пацієнтів, що випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) відбулися приблизно через 2-3 роки монотерапії, хоча точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий.

13. Ризик повернення активності захворювання і серйозного збільшення інвалідності.

Повідомте пацієнтів, що після припинення лікування Фінголімод симптоми розсіяного склерозу можуть повернутися і погіршитися в порівнянні зі станом до лікування або під час терапії. Порадьте пацієнтам проконсультуватися зі своїм лікарем, якщо їх симптоми РС погіршаться після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД.

14. Симптоми PRES

Повідомте пацієнтам, що симптоми синдрому задньої оборотної енцефалопатії (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) можуть включати раптовий початок сильного головного болю, сплутаність свідомості, судоми і зміни зору.

15. Ризик пухлинного ураження

Повідомте пацієнтів про вірогідний розвиток стану з незвичайно великими ураженнями головного мозку, що пов'язаний з рецидивом розсіяного склерозу, однак, про це рідко повідомлялося серед пацієнтів, які отримували Фінголімод (стан, що називається пухлинними ураженнями). Повідомте пацієнтів, що в разі серйозного рецидиву може бути проведено МРТ для оцінки цього стану і що рішення про припинення лікування може бути прийнято в кожному конкретному випадку.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Огляд побічних реакцій на лікарський засіб

В цілому 1 703 пацієнта, які отримували Фінголімоду гідрохлорид (в дозі 0,5 або 1,25 мг), склали групу безпеки в двох дослідженнях III фази (D2301 і D2302) для затвердження лікування серед пацієнтів з ремітуючим розсіяним склерозом (див. «КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ»). Дослідження D2301 (FREEDOMS) являло собою дворічне плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 1 272 пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували Фінголімод (854 осіб: 425 – приймали Фінголімод в дозі 0,5 мг, 429 – Фінголімод в дозі 1,25 мг) або плацебо (418 осіб).



Директор
Підприємства "Соліс Україна Інк"
(Signature)
22

2125

У цьому дослідженні найбільш серйозними побічними реакціями (ПР) для рекомендованої терапевтичної дози 0,5 мг були інфекції, макулярний набряк, брадикардія або атріовентрикулярна блокада на початку лікування (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Найбільш частими ПР (частота $\geq 10\%$ і частіше, ніж в групі плацебо) при дозі 0,5 мг були головний біль, грип, діарея, біль в спині, підвищення рівня ферментів печінки і кашель. Єдиним небажаним явищем, яке привело до припинення терапії більше 1% пацієнтів, які отримували 0,5 мг Фінголімод гідрохлорид, було підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, що привело до відміни препарату 3,8% пацієнтів.

Дослідження D2302 (TRANSFORMS) було річним контрольованим дослідженням з використанням інтерферону бета-1а в якості засобу порівняння за участю 1 280 пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували Фінголімод (849 осіб: 429 – приймали Фінголімод в дозі 0,5 мг, 420 – Фінголімод в дозі 1,25 мг) або інтерферон бета-1а (431 осіб). У дослідженні D2302 найчастіші ПР ($\geq 10\%$), серйозні ПР і ПР, що призвели до припинення прийому, в цілому були аналогічні тим, про які повідомлялося в плацебо-контрольованих дослідженнях, з урахуванням відмінностей в тривалості дослідження.

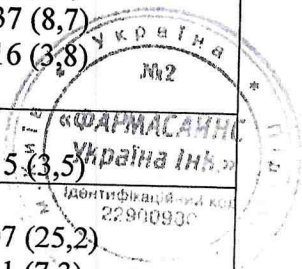
Клінічні випробування побічних реакцій на лікарський засіб

Оскільки клінічні випробування проводяться в дуже специфічних умовах, частота побічних реакцій, що спостерігається в клінічних випробуваннях, може не відобразити частоти, які спостерігаються на практиці, і не повинна порівнюватися з частотою в клінічних випробуваннях іншого препарату. Інформація про небажані реакції на ліки, отримана в ході клінічних випробувань, корисна для виявлення небажаних явищ, пов'язаних з лікарськими засобами, і для приблизного розрахунку показників.

Небажані явища, що виникли в результаті лікування, перераховані відповідно до класифікації органів та систем MedDRA.

Таблиця 1: Побічні реакції, що виявлені після лікування та виникають у $\geq 1\%$ пацієнтів в дослідженні D2301 і зареєстровані для Фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг з частотою $\geq 1\%$ вищою, ніж для плацебо.

Клас первинної органної системи Переважно доцільний термін	Плацебо № = 418 (%)	Фінгодімод 0,5 мг № = 425 (%)
Інфекції		
Вірусні інфекції грипу	41 (9,8)	55 (12,9)
Бронхіт	15 (3,6)	34 (8,0)
Синусит	19 (4,5)	28 (6,6)
Гастроентерит	13 (3,1)	19 (4,5)
Пневмонія*	1 (0,2)	2 (0,5)
Герпетичні вірусні інфекції*	33 (7,9)	37 (8,7)
Інфекційне запалення вух	6 (1,4)	16 (3,8)
Серцеві розлади		
Брадикардія	4 (1,0)	15 (3,5)
Розлади нервової системи		
Головний біль	96 (23,0)	107 (25,2)
Запаморочення	23 (5,5)	31 (7,3)
Парестезія	18 (4,3)	23 (5,4)



Директор
Підприємства «ФармаСайнс Україна Ін»
Мельхов П.Б.

23

Мігрень	6 (1,4)	20 (4,7)
Шлунково-кишкові розлади		
Діарея	31 (7,4)	50 (11,8)
Загальні розлади та розлади в місці застосування		
Астенія	5 (1,2)	11 (2,6)
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		
Біль у спині	29 (6,9)	50 (11,8)
Розлади шкіри та підшкірних тканин		
Екзема	8 (1,9)	14 (3,3)
Алопеція	10 (2,4)	15 (3,5)
Свербіж	5 (1,2)	11 (2,6)
Лабораторні аналізи та результати обстеження		
Підвищення рівня аланінтрансамінази (АЛТ)	16 (3,8)	43 (10,1)
Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)	4 (1,0)	22 (5,2)
Підвищення печінкових ферментів	1 (0,2)	14 (3,3)
Зниження ваги	14 (3,3)	20 (4,7)
Підвищення рівня тригліцеридів у крові	5 (1,2)	11 (2,6)
Порушення показників функції печінки	1 (0,2)	6 (1,4)
Розлади з боку дихання, грудної клітки та середостіння		
Кашель	34 (8,1)	43 (10,1)
Диспное	19 (4,5)	34 (8,0)
Психіатричні розлади		
Депресія	28 (6,7)	33 (7,8)
Розлади зору		
Біль в очах	6 (1,4)	11 (2,6)
Нечіткість зору	6 (1,4)	15 (3,5)
Судинні розлади		
Артеріальна гіпертензія	16 (3,8)	27 (6,4)
Розлади крові та лімфатичної системи		
Лейкопенія	1 (0,2)	12 (2,8)
Лімфопенія	2 (0,5)	15 (3,5)

* Вірогідний зв'язок з досліджуваним лікарським засобом

Інфекції

Під час дворічного клінічного дослідження розсіяного склерозу загальна частота інфекцій (72%) і серйозних інфекцій (2%) при дозі 0,5 мг була аналогічна плацебо. Однак бронхіт і пневмонія частіше зустрічалися у пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид (таблиця 1).

Директор
Підприємства "ФармаЛайн Україна Інк." 24
Мельников П.Б.



Серед пацієнтів, які приймали фінголімод гідрохлорид (в рекомендованій дозі або більш високих дозах, що використовувались в клінічних дослідженнях), були дуже рідкісні випадки летального результату від інфекцій вірусу вітряної віспи. Ці пацієнти отримували тривалий супутній прийом кортикостероїдів (більше 5 днів) для лікування рецидивів розсіяного склерозу. Спостерігалися дуже рідкісні випадки інших вірусних інфекцій герпесу зі смертельними наслідками. Повідомлялося про деякі випадки дисемінованого герпесу, в тому числі зі смертельними наслідками, в одному з яких – при дозі 0,5 мг (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Повідомлялося про інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ), включаючи появу папілом, дисплазію, бородавок та раку, пов'язаного з ВПЛ внаслідок лікування Фінголімодом в постмаркетинговому періоді (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Макулярний набряк

Під час клінічних випробувань набряк жовтої плями (макули) виник серед 0,4% пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг, у 1,1% пацієнтів, які отримували вищу дозу 1,25 мг, і у 0,1% пацієнтів, які отримували плацебо.

Більшість випадків в клінічних дослідженнях розсіяного склерозу зареєстровано протягом перших 3-4 місяців терапії. Серед деяких пацієнтів відмічалось нечіткість зору або зниження гостроти зору, в інших не було виявлено симптомів, і діагноз був встановлений при звичайному офтальмологічному обстеженні. Лікування фінголімодом гідрохлоридом було припинено у всіх випадках набряку жовтої плями. Стан набряку жовтої плями зазвичай поліпшувався або спонтанно минав після припинення прийому медикаменту. Ризик рецидиву після повторного призначення не оцінювався (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Частота виникнення макулярного набряку збільшується серед пацієнтів з розсіяним склерозом з увеїтом в анамнезі (приблизно 20% серед пацієнтів з увеїтом в анамнезі проти 0,6% без увеїту в анамнезі).

Пацієнти з цукровим діабетом були виключені з клінічних досліджень розсіяного склерозу. Під час клінічних досліджень ниркової трансплантації, в які були включені пацієнти з цукровим діабетом, частота набряку жовтої плями була в кілька разів вище серед осіб з діабетом в порівнянні з пацієнтами, які не страждають на діабет. Крім того, терапія фінголімодом в дозах 2,5 мг і 5 мг призвела до двократного збільшення захворюваності набряком жовтої плями в цих дослідженнях. Тому очікується, що пацієнти з розсіяним склерозом і на цукровий діабет матимуть вищий ризик набряку жовтої плями (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Результати ЕКГ

Фінголімоду гідрохлорид був пов'язаний з подовженням інтервалу PR, подовженням інтервалу QTc і зниженням частоти серцевих скорочень (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Брадиаритмія

Початок лікування Фінголімоду гідрохлоридом призводить до оборотного зниження частоти серцевих скорочень, що також може бути пов'язано з затримкою AV-провідності (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу середнє найбільш виражене зниження частоти серцевих скорочень після прийому першої дози спостерігалось протягом 6 годин після введення дози, зі зниженням середньої частоти серцевих скорочень на 8 ударів в хвилину для 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду через 5 годин після введення дози. Зміни середньої частоти серцевих скорочень з поправкою на плацебо через 6 годин після введення дози склали приблизно 13 ударів в хвилину згідно 24-годинному холтерівському моніторингу. Друга доза може призвести

25
Директор
Підприємства «СІМІН» на Інк
І. С. П. Б.

до невеликого подальшого зниження. Пацієнти з брадикардією, як правило, протікали безсимптомно, але у деяких пацієнтів спостерігалися симптоми від легкого до помірного, включаючи гіпотонію, запаморочення, втому, серцебиття і / або біль в грудях чи дискомфорт у грудях, які зникли протягом перших 24 годин лікування. Частота серцевих скорочень повернулася до початкового рівня протягом 1 місяця після постійного прийому.

У програмі клінічних досліджень розсіяного склерозу АВ-блокада першого ступеня (подовжений інтервал PR на ЕКГ) була виявлена після початку прийому препарату у 4,7% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, у 2,8% пацієнтів, які отримували внутрішньом'язово інтерферон бета 1a, і у 1,5% пацієнтів, які отримували плацебо. Атріовентрикулярна блокада II ступеня типу Мобіц I (Венкебаха) виявлялася у 0,2% пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг.

Надходили окремі повідомлення про повну атріовентрикулярну блокаду протягом 6-годинного періоду спостереження, а також про відстрочені серцеві напади, включаючи минуцу асистолію і незрозумілу смерть протягом 24 годин після першої дози, що було зареєстровано під час постмаркетингового період (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Ці події були ускладнені супутнім і / або раніше існуючим захворюванням, однак, не можна виключити зв'язок з фінголімодом гідрохлоридом.

Порушення провідності, які спостерігаються як у клінічних випробуваннях, так і в постмаркетинговому періоді, зазвичай були тимчасовими, безсимптомними і минали протягом 24 годин. Хоча більшості пацієнтів в клінічних дослідженнях не було потрібно медичне втручання, один пацієнт в дозі 0,5 мг отримав ізопреналін (ізопротеренол) з приводу безсимптомної АВ-блокади по типу Мобіц I.

Артеріальний тиск

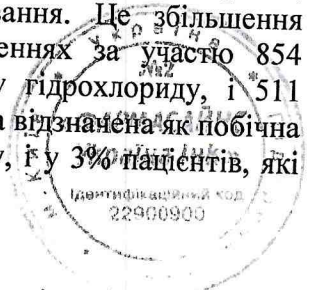
Фінголімод гідрохлорид асоціюється зі зниженням артеріального тиску після першої дози. Хронічне лікування пов'язано з підвищенням артеріального тиску.

У перший день лікування в клінічних випробуваннях розсіяного склерозу фінголімоду гідрохлорид асоціювався зі зниженням систолічного, діастолічного і середнього артеріального тиску, починаючи з 1 години після введення дози, досягаючи максимального зниження через 4-5 годин. Максимальне зниження середнього артеріального тиску, в порівнянні зі значеннями до введення дози, склало 3,5 мм рт.ст. (5 годин після введення дози) в групі, де застосовували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду порівняно з максимальним середнім зниженням на 1,8 мм рт.ст. (4 години після введення дози) в групі плацебо (див. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ), «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»). Повідомлялося також про випадки непритомності після прийому першої дози фінголімоді в постмаркетинговому періоді.

У клінічних випробуваннях розсіяного склерозу 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду асоціювалися з підвищенням систолічного тиску приблизно на 2 мм рт.ст. і діастолічного тиску на 1 мм рт.ст., який проявляється приблизно через 1 місяць після початку лікування. Це збільшення зберігалось при продовженні лікування. У контрольованих дослідженнях за участю 854 пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, і 511 пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували плацебо, гіпертензія була відзначена як побічна реакція у 5% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, і у 3% пацієнтів, які отримували плацебо.

Судинні розлади

Повідомлялося про поодинокі випадки ішемічного інсульту і геморагічного інсульту у пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид в клінічних випробуваннях і в постмаркетинговому періоді. Зв'язок з фінголімоду гідрохлоридом залишається невизначеним. У клінічних дослідженнях III фази серед пацієнтів, які отримували фінголімод в дозах 1,25 мг (в



Підприємство "Фармацевт..."
Мельсхорн, Н.Б.

2,5 рази більше рекомендованої дози) і 5,0 мг (в 10 разів більше рекомендованої дози), спостерігалися поодинокі випадки оклюзійного ураження периферичних артерій.

Новоутворення

Повідомлялось про випадки шкірних новоутворень і виникнення лімфоми, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях і в постмаркетинговому періоді (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Базальноклітинний рак та інші шкірні новоутворення

В об'єднаних даних двох плацебо-контрольованих клінічних випробувань III фази, а саме – D2301 (FREEDOMS) і D2309 (FREEDOMS II), базально-клітинна карцинома була зареєстрована у 14 з 783 осіб (1,8% пацієнтів), які отримували фінголімод, і у 5 з 773 осіб (0,6% пацієнтів, що приймали плацебо.

В ході плацебо-контрольованих клінічних випробувань III фази не було розходжень у частоті меланоми у пацієнтів, які отримували Фінголімод протягом до 2 років, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. У відкритих клінічних випробуваннях і в постмаркетингових умовах меланома була зареєстрована у незначної кількості пацієнтів, які лікувалися фінголімодом і у яких не було явних факторів ризику, ознак меланоми на початку лікування або супутніх захворювань (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Про саркому Капоші повідомлялося в ході клінічних випробувань і в постмаркетингових умовах серед пацієнтів, які отримували фінголімод, у яких не було факторів ризику, в основному пов'язаних з саркомою Капоші.

Лімфома

Повідомлялося про випадки лімфоми в ході клінічних досліджень і в постмаркетинговому періоді. Виявлені випадки лімфоми були неоднорідними за своєю природою, в основному – неходжкінські лімфоми, включаючи В-клітинні і Т-клітинні форми. Випадки шкірної Т-клітинної лімфоми (включаючи грибоподібний мікоз) спостерігалися в постмаркетингових умовах.

Дихальна система

У пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид, спостерігалось дозозалежне зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) і дифузійної ємності легень за монооксидом вуглецю (diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO)) вже через 1 місяць після початку лікування (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). До 24 місяця зниження, в порівнянні з вихідним рівнем відсотка прогнозованих значень для ОФВ1, склало 3,1% для дозування 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду і 2,0% – для плацебо, що відповідає середньому зниченню 150 мл / с і 120 мл / с відповідно . Для DLCO зниження, в порівнянні з вихідним рівнем у відсотках від прогнозованих значень на 24 місяць, склало 3,8% для фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг та 2,7% – для плацебо. Зміни ОФВ1, мабуть, оборотні після припинення лікування, але недостатньо інформації для визначення оборотності зниження DLCO після відміни препарату.

Під час 24-місячного плацебо-контрольованого дослідження розсіяного склерозу задишка спостерігалася у 7,1% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімод гідрохлориду, і у 4,5% пацієнтів, які отримували плацебо. Кілька пацієнтів припинили прийом фінголімоду гідрохлориду через незрозумілу задишку під час розширених (неконтрольованих) досліджень.

Судоми

Повідомлялося про випадки судом, включаючи епілептичний статус, при використанні фінголімоду гідрохлориду в клінічних випробуваннях і в постмаркетинговому періоді. У

1212
«ФАРМАСІНС Україна Інк»
Ідентифікаційний код
Директор
Підприємства «Фармасінс Україна Інк»
М. С. Гов П.Б.

2128

клінічних випробуваннях частота нападів складала 0,9% серед пацієнтів, які отримували фінголімод гідрохлорид, і 0,3% серед осіб, які отримували плацебо. Невідомо, чи були ці події пов'язані з ефектами тільки розсіяного склерозу, застосуванням фінголімод або ж комбінацією цих факторів.

Інші побічні реакції, які спостерігалися під час подвійних сліпих контрольованих клінічних випробувань лікування РС

Дослідження D2309 (FREEDOMS II) було дворічним проспективним подвійним сліпим дослідженням, призначеним для оцінки ефективності, безпеки та переносимості двох доз фінголімоду (1,25 мг і 0,5 мг) в порівнянні з плацебо у пацієнтів з римітуючим розсіяним склерозом. Це дослідження III фази було завершено після схвалення застосування фінголімоду. В дослідження було залучено три групи дослідження: фінголімод 1,25 мг (n = 370); фінголімод 0,5 мг (n = 358) і плацебо (n = 355). Дані щодо безпеки цього дослідження повністю відповідали даним дослідження D2301. У цьому дослідженні частота збільшення побічних ефектів щодо аспартату амінотрансферази була вищою для фінголімоду (0,5 мг), ніж для плацебо (3,1% проти 1,4%).

Побічні реакції в постмаркетинговий період

Повідомлялося про наступні побічні реакції під час постмаркетингового досвіду:

Серцеві захворювання:

Окремі повідомлення про скороминущу, спонтанно зникаючу АВ-блокаду спостерігалися протягом шестигодинного періоду спостереження при прийомі фінголімоду гідрохлориду. Окремі події з відстроченим початком, включаючи минущу асистолію і незрозумілу смерть, були виявлені протягом 24 годин після застосування першої дози фінголімоду гідрохлориду. Ці випадки були ускладнені супутніми ліками і / або існували раніше внаслідок супутнього захворювання але не можна виключити зв'язок з фінголімодом гідрохлоридом.

Інфекції та інвазії

Повідомлялося про гемофагоцитарний синдром з летальним наслідком під час лікування фінголімодом в контексті виникнення інфекції. Гемофагоцитарний синдром – це рідкісний стан, який було описано в зв'язку з інфекціями і різними аутоімунними захворюваннями, оскільки такі випадки були зареєстровані у пацієнтів з РС.

Повідомлялося про випадки інфікування умовно-вірусними (наприклад, вірус вітряної віспи, вірусом Джона Каннінгама (JCV), що викликали прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію), грибковими збудниками (наприклад, криптококами, включаючи криптококовий менінгіт) або бактеріальними патогенами (наприклад, атипичними мікобактеріями), деякі з яких закінчилися летальним результатом (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Захворювання імунної системи

Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку і ангіоневротичний набряк на початку лікування.

Шлунково-кишкові розлади

Нудота.

Гематологічні ефекти

Тромбоцитопенія.



Директор
Підприємства "Фармасарінс Україна Інк."

Менсхорі Г.Б.

Лабораторні аналізи та результати обстеження

Зменшення ваги

Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини
Біль у м'язах та суглобах.

Захворювання нервової системи

Важке загострення захворювання після відміни фінголімоду, синдром задньої оборотної енцефалопатії, судоми, включаючи епілептичний статус (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Новоутворення: доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)

Меланома, плоскоклітинна карцинома, карцинома клітин Меркеля, саркома Капоші, В-клітинна лімфома, Т-клітинна лімфома, лімфома ЦНС, шкірна Т-клітинна лімфома (включаючи грибоподібний мікоз).

Оскільки про побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового періоду, повідомляється добровільно від популяції пацієнтів невизначеного кількісного значення, не завжди можливо надійно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок з впливом медикаменту.

Аномальні гематологічні та клінічні результати аналізів**Функція печінки**

Серед пацієнтів з розсіяним склерозом, які отримували фінголімоду гідрохлорид, повідомлялося про збільшення печінкових ферментів (в основному підвищення рівня АЛТ). У клінічних випробуваннях серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид, спостерігалось безсимптомне підвищення рівнів АЛТ в сироватці крові незалежно від повідомлень про небажані явища. Триразове або більше збільшення рівня АЛТ спостерігалось у 8,5% пацієнтів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, в порівнянні з 1,7% пацієнтів, які отримували плацебо, в той час як ≥ 5 -кратне зростання спостерігалось у 1,9% і 1,0% пацієнтів відповідно в дворічному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні розсіяного склерозу. Більшість випадків підвищення рівня АЛТ відбулося протягом 6-9 місяців після початку лікування фінголімодом гідрохлоридом. Результати були аналогічними, але менш частими для AST і GGT.

Рівні АЛТ нормалізувалися після припинення прийому фінголімоду гідрохлориду протягом приблизно 2 місяців. У незначній кількості пацієнтів (2 пацієнта, які отримували фінголімоду гідрохлорид в дозі 0,5 мг) зазначалося про підвищення рівня печінкових трансаміназ $\geq 5x$ від значення верхньої межі норми і які продовжували терапію фінголімодом гідрохлоридом, однак, рівні АЛТ повернулися до норми протягом приблизно 5 місяців (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Холестерин і тригліцериди

Під час 24-місячного плацебо-контрольованого клінічного дослідженні D2301 з приводу розсіяного склерозу рівні загального холестерину і тригліцеридів були збільшені під час лікування дозою 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду з 2-го по 24-й місяць. Частота виникнення помітних високих рівнів холестерину ($> 6,21$ ммоль / л) була на рівні 39,6% для 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 31,9% – для плацебо. Частота помітно високих рівнів тригліцеридів ($> 3,39$ ммоль / л) становила 13,7% для 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 7,5% – для плацебо.

Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк.»
Мелехов П.Б.

ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Огляд

Фармакодинамічні взаємодії

Протипухлинні, імунодепресивні або імуномодулюючі лікарські засоби

Спільне застосування протипухлинних, імуносупресивних або імуномодулюючих препаратів не рекомендується внаслідок ризику виникнення додаткових ефектів щодо імунної системи. Слід також бути обережними при переході пацієнтів від терапії тривалої дії з імунним ефектом, наприклад, з використанням наталізумабу, теріфлуноміду або мітоксантрону (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Спільне застосування короткого курсу кортикостероїдів (до п'яти днів відповідно до протоколу дослідження) для лікування рецидивів збільшувало загальну швидкість інфекції у пацієнтів, які отримували фінголімод в клінічних випробуваннях III фази, в порівнянні з плацебо (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Пацієнтам слід нагадувати про потенціал підвищеного ризику інфікування через ризик адитивних ефектів кортикостероїдів на імунну систему.

Препарати, що знижують частоту серцевих скорочень

Лікування фінголімоду гідрохлоридом призводить до подовження інтервалу PR протягом першого тижня і зниження частоти серцевих скорочень протягом першого місяця лікування. Через можливий адитивний вплив на частоту серцевих скорочень або серцеву провідність пмс-ФІНГОЛІМОД не слід використовувати одночасно з препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень (наприклад, антиаритмічними засобами, бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів) (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Фінголімод вивчався в комбінації з атенололом або дилтіаземом. Коли одноразова доза фінголімоду 5 мг / день застосовувалася з атенололом 50 мг / день (в стабільному стані) в дослідженні взаємодії на здорових добровольцях, спостерігалось додаткове зниження частоти серцевих скорочень на 15% на початку лікування фінголімодом, однак, ефект не спостерігався з дилтіаземом 240 мг / день (в стабільному стані).

пмс-ФІНГОЛІМОД не слід призначати пацієнтам, які отримують бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень (наприклад, верапаміл або дилтіазем), або інші речовини, які можуть знижувати частоту серцевих скорочень (наприклад, дигоксин, інгібітори холінестерази або пілокарпін), оскільки можливе виникнення додаткових ефектів, що впливають на частоту серцевих скорочень. Якщо лікування пмс-ФІНГОЛІМОД вважається необхідним, слід проконсультуватися з кардіологом щодо переходу на лікарські засоби, які не знижують частоту серцевих скорочень, або для відповідного моніторингу (наприклад, принаймні, нічного моніторингу) під час початку лікування, якщо препарати, які знижують частоту серцевих скорочень, не можна скасувати (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Препарати, що подовжують QT

пмс-ФІНГОЛІМОД може привести до подовження інтервалу QT протягом першого місяця лікування (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»). Фінголімод гідрохлорид не вивчалось у пацієнтів, які отримували препарати, що подовжують інтервал QT. Антиаритмічні засоби Ia класу (наприклад, хінідин, дизопірамід) і антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон, соталол) можуть збільшувати інтервал QTc і були пов'язані з випадками torsades de pointes у пацієнтів з брадикардією, тому ці препарати були виключені з використання під час клінічних випробувань розсіяного склерозу. Оскільки початок лікування фінголімодом гідрохлоридом призводить як до зниження частоти серцевих скорочень, так і до подовження інтервалу QTc, пмс-ФІНГОЛІМОД не слід використовувати одночасно з препаратами Ia або III класу (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).



Директор
Підприємства «ФАРМАСІЯ ІНХ»
Келіхов П.Б. 30

Слід уникати початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОДом серед пацієнтів, які приймають інші типи препаратів, які подовжують інтервал QT. Якщо прийнято рішення про проведення лікування, такі пацієнти повинні бути обстежені кардіологом до початку лікування, щоб оцінити їх придатність і визначити найбільш підходящий моніторинг, який повинен проводитися як мінімум протягом ночі.

На додаток до антиаритмічних препаратів Ia і III класу, інші препарати, які були пов'язані з подовженням інтервалу QTc і / або torsade de pointes, теж включаються до переліку, але не обмежуються прикладами, наведеними нижче. Деякі, хоча не обов'язково всі, хімічні / фармакологічні класи перераховані як члени класу, що були залучені в подовженні QTc і / або torsade de pointes:

Антиаритмічні засоби IC класу (наприклад, флекаїнід, пропафенон); нейролептики (наприклад, хлорпромазин, галоперидол); антидепресанти (наприклад, флуоксетин, трициклічні / тетрациклічні антидепресанти, амітриптилін, іміпрамін, мапротилін); опіоїди (наприклад, метадон); макролідні антибіотики і аналоги (наприклад, еритроміцин, кларитроміцин, такролімус); хінолонові антибіотики (наприклад, цiproфлосацин); протималярійні засоби (наприклад, хінін, хлорохін); азольні протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол); домперидон; антагоністи рецептора 5-HT3 (наприклад, ондансетрон); інгібітори тирозинкінази (наприклад, сунітініб); інгібітори гістондеацетилази (наприклад, воріностат); агоністи бета-2-адренорецепторів (наприклад, салметерол).

Слід звертатися до джерел поточної затвердженої інформації відносно недавно затверджених медикаментів, які подовжують інтервал QT / QTc, а також для раніше схвалених лікарських засобів, якщо цей ефект був нещодавно встановлений.

Вакцини

Під час лікування і терміном до 2 місяців після лікування пмс-ФІНГОЛІМОДом вакцинація може бути менш ефективною. Використання живих атенуйованих вакцин може володіти ризиком інфікування, тому його також слід уникати під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД і протягом 2 місяців після завершення лікування пмс-ФІНГОЛІМОД (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Фармакокінетичні взаємодії

Фінголімод в першу чергу виводиться за допомогою цитохрому P450 4F2 людини (CYP4F2) і, можливо, інших ізоферментів CYP4F. Дослідження in vitro на гепатоцитах показали, що CYP3A4 може сприяти метаболізму фінголімоду в разі сильної індукції CYP3A4.

Здатність фінголімоду і фінголімоду фосфату пригнічувати метаболізм супутніх ліків

Дослідження інгібування in vitro з використанням об'єднаних мікросом печінки людини і субстратів специфічних метаболічних зондів показали, що фінголімод і фінголімоду фосфат мають незначну здатність або не володіють здатністю пригнічувати активність ферментів CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2ED6 CYP3A4 / 5 або CYP4A9 / 11 [тільки фінголімод]). Тому фінголімод і фінголімоду фосфат з низькою вірогідністю здатні знижувати кліренс ліків, які в основному виводяться в результаті метаболізму основними ізоферментами CYP.

Здатність фінголімоду і фінголімоду фосфату індукувати власні ефекти і / або впливати на метаболізм супутніх ліків

Фінголімод був досліджений на предмет його здатності індукувати мРНК CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2 і ABCB1 (P-gp або P-глікопротеїн) і CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і впливати на активність CYP4F2 в первинних гепатоцитах людини. Фінголімод НЕ індукував мРНК або активність різних ферментів CYP і ABCB1 в порівнянні з контролем-

Директор 31
Підприємства "Фармаїкс Україна Інк"
Мельников П.Б.

носієм. Отже, клінічно значущою індукції протестованих ферментів CYP або ABCB1 (P-gr) фінголімоду в терапевтичних концентраціях не очікується. Експерименти *in vitro* не виявили індукції CYP фінголімодом фосфатом.

Здатність фінголімоду і фінголімоду фосфату пригнічувати активний транспорт супутніх ліків
Грунтуючись на даних досліджень *in vitro*, очікується, що фінголімод, а також фінголімоду фосфат НЕ будуть пригнічувати поглинання супутніх ліків і / або біопрепаратів, які переносяться органічними аніон-транспортними поліпептидами 1B1 і 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) або таурохолатом натрію транспортним поліпептидом (sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP)). Точно так само не очікується, що представлені лікарські засоби будуть пригнічувати виведення супутніх ліків і / або біопрепаратів, які переносяться білком стійкості раку молочної залози (breast cancer resistance protein (BCRP)), насосом експорту солей жовчних кислот (bile salt export pump (BSEP)), білком 2, пов'язаним з множинною лікарською стійкістю (multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)) або P-глікопротеїном (P-gr) в терапевтичних концентраціях.

Лікарська взаємодія

Оральні контрацептиви

У відкритому двухперіодному дослідженні здорові жінки-добровольці (n = 31), які обрали постійний режим прийому оральних контрацептивів (етинілестрадіол і левоноргестрел), отримували тільки пероральні контрацептиви протягом 14 днів з подальшим спільним введенням перорального контрацептиву і фінголімоду в дозі 0,5 мг / день протягом додаткових 14 днів. Спільне введення в стаціонарному режимі фінголімоду і перорального контрацептиву не викликало будь-яких змін щодо впливу пероральних контрацептивів. Вплив фінголімоду і фінголімоду фосфату відповідало даним з попередніх досліджень.

Дослідження взаємодії з пероральними контрацептивами, що містять інші прогестагени, не проводилося, проте вплив фінголімоду не очікується.

Циклоспорини

Фармакокінетика одноразової дози фінголімоду не змінилася під час одночасного прийому з циклоспорином в рівноважному стані, так само як і стабільна фармакокінетика циклоспорину (субстрат CYP3A4) не змінилася при одноразовому або багаторазовому (28 днів) прийомі фінголімоду. Ці дані припускають, що фінголімод вірогідно не знижує та не збільшує кліренс препаратів, що виводяться в основному CYP3A4, а також, ймовірно, гальмування CYP3A4 не призведе до зниження кліренсу фінголімоду. Сильне пригнічення транспортерів P-gr, MRP2 і OATP1B1 не впливає на розподіл фінголімоду.

Кетоконазол

У відкритому двухперіодному перехресному дослідженні здорові добровольці (N = 22) отримували одноразову дозу 5 мг фінголімоду в 1-й день першого періоду і кетоконазол 200 мг два рази на день протягом 9 днів під час другого періоду. Одноразова доза фінголімоду становила 5 мг, що застосовувалася на четвертий день лікування кетоконазолом. Спільне призначення кетоконазолу 200 мг два рази на день в рівноважному стані і одноразової дози фінголімоду 5 мг призвело до 1,7-кратного збільшення площі під кривою (AUC) фінголімоду і фінголімоду фосфату за рахунок пригнічення CYP4F2. Це дослідження не оцінювало вплив хронічного одночасного прийому кетоконазолу, потужного інгібітору CYP3A і CYP4F2, на фармакокінетику фінголімоду. Таким чином, слід виявляти обережність під час хронічного одночасного застосування пмс-ФІНГОЛІМОД у і системного кетоконазолу, а пацієнтів слід ретельно моніторувати, оскільки може зрости ризик побічних ефектів.

Директор
Підприємства "Фармацевтична компанія"
М. С. П. Б. 32

Ізопротеренол і атропін

Експозиція одноразової дози фінголімоду і фінголімоду фосфату не змінилася під час одночасного застосуванні ізопротеренолу або атропіну.

Карбамазепін

Спільне введення 600 мг карбамазепіну два рази в день в рівноважному стані і одноразова доза фінголімоду 2 мг знижували показники площі під кривою (AUC) фінголімоду та фінголімоду фосфату приблизно на 40%. Клінічна значимість цього зниження невідома; проте одночасний прийом карбамазепіну може знизити ефективність лікування фінголімоду.

Лікарсько-лабораторні взаємодії

Оскільки фінголімод знижує кількість лімфоцитів в крові за рахунок перерозподілу у вторинних лімфоїдних органах, підрахунок лімфоцитів периферичної крові не можна використовувати для оцінки статусу субпопуляції лімфоцитів у пацієнта, який одержував пмс-ФІНГОЛІМОД. Лабораторні тести, що вимагають використання циркулюючих мононуклеарних клітин, вимагають великих обсягів крові внаслідок зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів.

ДОЗУВАННЯ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Рекомендації з дозування

Див. розділ “ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»: щодо серцево-судинних захворювань або для отримання повної інформації про пацієнтів з певними серцево-судинними захворюваннями, при яких пмс-ФІНГОЛІМОД не слід використовувати чи про такі, що можуть вимагати додаткового спостереження.

Умови, при яких не можна застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД :

- пмс-ФІНГОЛІМОД не слід призначати пацієнтам, які одночасно отримують бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, що знижують частоту серцевих скорочень, або інші речовини, які можуть знизити частоту серцевих скорочень. Якщо лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ вважається необхідним, слід проконсультуватися з кардіологом щодо переходу на медикаменти, які не знижують частоту серцевих скорочень, або для належного спостереження на початку лікування, якщо прийом препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, не можна скасувати (див. розділ “ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).
- Слід уникати застосування пмс-ФІНГОЛІМОД у з медикаментами, які подовжують інтервал QT. Якщо прийнято рішення про проведення лікування, такі пацієнти повинні бути обстежені кардіологом до початку лікування, щоб оцінити придатність і визначити найбільш оптимальний моніторинг, який повинен проводитися, принаймні, протягом ночі (див. “ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ЛІКАРСЬКА ВЗАЄМОДІЯ»).

Див. розділ “ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ» для отримання інформації про інші стани, при яких не можна використовувати пмс-ФІНГОЛІМОД .

Моніторинг першої дози фінголімоду

- Для всіх пацієнтів потрібно зробити ЕКГ та виміряти артеріальний тиск до використання медикаменту й через 6 годин після застосування першої дози.
- Потрібно спостерігати за всіма пацієнтами на предмет ознак і симптомів брадиаритмії з щогодинним виміром пульсу та артеріального тиску протягом як мінімум 6 годин після першої дози.



Директор Підприємства Фармацевтична компанія Інк
Михайло П.Б. 33

- При появі симптомів брадиаритмії або АВ-блокади потрібно розпочати відповідне лікування з безперервним моніторингом (наприклад, безперервна ЕКГ) до зникнення симптомів (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»)

Див. розділ «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ» для отримання додаткових рекомендацій щодо більш детального моніторингу.

- Пацієнтам слід повідомити, що здатність керувати автомобілем або небезпечним обладнанням може бути порушена протягом першого дня лікування.
- Повторне призначення фінголімоду після перерви в лікуванні більш ніж на 2 тижні після першого місяця застосування може мати такий же вплив на частоту серцевих скорочень, що і початкова доза. Пацієнти повинні перебувати під наглядом аналогічно тому, як при прийомі першої дози. Протягом перших 2 тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви на один день або більше. Протягом 3-го і 4-го тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви в лікуванні більш ніж на 7 днів (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Дозування для особливих категорій пацієнтів

Ниркова недостатність.

пмс-ФІНГОЛІМОД слід використовувати з обережністю серед пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Порушення функції печінки

пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) (див. розділ «ПРОТИПОКАЗАННЯ»). Хоча коригування дози не потрібне для пацієнтів з легким і помірним порушенням функції печінки, слід виявляти обережність під час початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ серед цих пацієнтів (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Педіатричні пацієнти

пмс-ФІНГОЛІМОД не показаний для використання серед педіатричних пацієнтів (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Геріатричні пацієнти

пмс-ФІНГОЛІМОД слід застосовувати з обережністю серед пацієнтів у віці від 65 років і старше внаслідок ризик більш частого погіршення функції печінки, нирок, імунної, легеневої і серцево-судинної систем, розвитку інших супутніх захворювань та наслідків супутньої лікарської терапії (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ», «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ», «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Етнічна приналежність

Корекція дози пмс-ФІНГОЛІМОД не потрібна в залежності від етнічного походження (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Стать

Не потрібне коригування дози пмс-ФІНГОЛІМОД в залежності від статі (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).



Директор
 Підприємства «Фармасайнс Україна Інк»
 Мисков П.Б.

Пацієнти з цукровим діабетом

пмс-ФІНГОЛІМОД слід використовувати з обережністю серед пацієнтів з цукровим діабетом через потенційний підвищений ризик набряку жовтої плями (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Пацієнти з розсіяним склерозом та супутнім цукровим діабетом були виключені з клінічних випробувань з пмс-ФІНГОЛІМОД.

Рекомендована доза і коригування дозування

Рекомендована доза пмс-ФІНГОЛІМОД становить одну капсулу 0,5 мг, що приймається перорально один раз в день, яку можна приймати з їжею або без неї.

Пацієнти, які вже отримують терапію бета-інтерфероном або глатирамера ацетатом, можна застосовувати безпосередньо з пмс-ФІНГОЛІМОДОМ, якщо у них не проявляються ознаки пов'язаних з лікуванням аномалій, таких як цитопенія. Рекомендується дотримуватися обережності при переведенні пацієнтів з наталізумабу або теріфлуноміду на пмс-ФІНГОЛІМОД. Для отримання рекомендацій, пов'язаних з переведенням пацієнтів з інших модифікуючих захворювання терапій на пмс-ФІНГОЛІМОД, див. розділ «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ».

Пропущена доза

Якщо прийом пропущений, лікування слід продовжити за допомогою наступної запланованої дози. Якщо лікування переривається на один день або більше протягом перших двох тижнів лікування, рекомендується проведення процедур щодо початку застосування першої дози (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Якщо терапію фінголімодом припиняють більш, ніж на 2 тижні після першого місяця лікування, вплив на частоту серцевих скорочень і АВ-провідність може повторитися при повторному початку лікування фінголімодом, тому слід застосовувати ті ж заходи безпеки, що і для першої дози (тобто протягом не менше 6 годин після першої дози). Протягом перших 2 тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви на один день або більше. Протягом 3 і 4 тижнів лікування рекомендується вводити першу дозу після перерви в лікуванні більш ніж на 7 днів.

Шлях застосування

пмс-ФІНГОЛІМОД приймають перорально, з їжею або без неї.

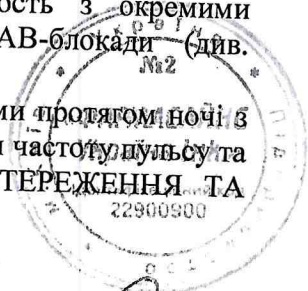
ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Разові дози Фінголімоду до 40 мг (80-кратна рекомендована доза 0,5 мг) добре переносилися здоровими дорослими добровольцями. Дози Фінголімод від 5 до 40 мг були пов'язані з помірним або помірним дозозалежним зниженням об'єму форсованого видиху 1. При прийомі дози 40 мг 5 із 6 суб'єктів повідомили про легке стиснення у грудях або дискомфорт, що клінічно відповідало невеликій реактивності дихальних шляхів.

Фінголімод може викликати брадикардію. Зниження частоти серцевих скорочень зазвичай починається протягом години після першої дози та досягає максимального значення протягом 6 годин. Були повідомлення про повільну атріовентрикулярну провідність з окремими повідомленнями щодо скороминущої, спонтанно зникаючої повної АВ-блокади (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

У разі передозування пмс-ФІНГОЛІМОД потрібно спостерігати за пацієнтами протягом почі з безперервним моніторингом ЕКГ в медичній установі і регулярно вимірювати частоту пульсу та артеріальний тиск (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ» «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Ні діаліз, ні плазмаферез не призводять до виведення фінголімоду з організму.



Директор Підприємства "Фармацевтс Україна Інк

Мельник П.Б.

213

З метою керування над підозрою передозування лікарським засобом, зверніться до регіонального токсикологічного центру.

ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Механізм дії

Фінголімод метаболізується сфінгозинкіназою до активного метаболіту фінголімоду фосфату. Фінголімод фосфат зв'язується з високою спорідненістю з рецепторами 1, 3, 4 і 5 сфінгозин-1-фосфату (sphingosine 1-phosphate (S1P)). Зв'язування фінголімод фосфату з рецепторами S1P на лімфоцитах викликає пригнічення регуляції рецептора S1P на лімфоцитах та блокує здатність лімфоцитів покидати лімфатичні вузли, тим самим зменшуючи кількість лімфоцитів в периферичній крові. Механізм, за допомогою якого фінголімод виявляє терапевтичну дію при лікуванні розсіяного склерозу, не відомий, однак, може включати зменшення міграції лімфоцитів до центральної нервової системи.

Фармакодинаміка

Імунна система

Вплив на кількість імунних клітин в крові

У дослідженні, в якому 12 суб'єктів отримували фінголімод гідрохлорид 0,5 мг / день протягом 28 днів, середня кількість лімфоцитів знизилася приблизно до 70% від початкового рівня протягом 4 годин після першої дози і приблизно 50% протягом 8 годин. При продовженні щоденного дозування кількість лімфоцитів продовжувало знижуватися протягом 2-тижневого періоду, досягаючи надирі приблизно 500 клітин / мкл або приблизно 30% від вихідного рівня. Низька кількість лімфоцитів підтримується постійним щоденним дозуванням.

У 2-річному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні розсіяного склерозу, в якому прийняли участь 425 пацієнтів, що лікувалися фінголімоду гідрохлоридом в дозі 0,5 мг і 418 пацієнтів отримували плацебо було встановлено, що 18% пацієнтів, що приймали фінголімод 0,5 мг, як мінімум в одному випадку досягли значення нижче 200 клітин / мкл. Приблизно у 4% пацієнтів, які отримували фінголімод 0,5 мг, кількість лімфоцитів була нижче 200 клітин / мкл в двох або більше послідовних тестах, розділених приблизно терміном в 3 місяці. Для більшості цих пацієнтів кількість лімфоцитів залишалася на цьому рівні не менше 180 днів. Лікування було зупинено, коли серед пацієнтів було підтверджено, що кількість лімфоцитів встановилася нижче 200 клітин / мкл, а також кількість лімфоцитів часто контролювалася до тих пір, поки рівні не повернулися до значення 600 клітин / мкл.

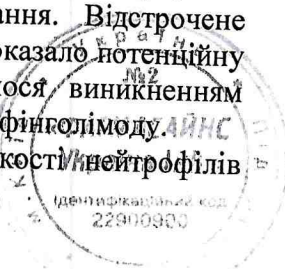
Спостерігалася збільшення кількості периферичних лімфоцитів, очевидно, протягом декількох днів після припинення лікування фінголімодом. Оскільки виведення фінголімоду після припинення прийому фінголімоду гідрохлориду може зайняти до 2 місяців (див. «ВПЛИВ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»), відновлення числа периферичних лімфоцитів до вихідних значень відбувається поступово. У пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях розсіяного склерозу, у яких виявлено результати підрахунку лімфоцитів як в кінці лікування, так і протягом 3-місячного інтервалу після припинення лікування, кількість лімфоцитів повернулася до нормальних значень протягом 3 місяців після припинення лікування. Відстрочене відновлення кількості лімфоцитів, що перевищує 3 місяці, було рідкісним і показало потенційну кореляцію з більш високими дозами фінголімодом, що супроводжувалося виникненням кількості лімфоцитів $<0,2 \times 10^9 / л$ під час лікування і більш тривалого впливу фінголімоду. Хронічне введення фінголімод призводить до невеликого зниження кількості нейтрофілів приблизно до 80% від початкового рівня. На моноцити фінголімод не впливає.

Вплив на відповідь антитіл

Імунологічні реакції знижуються при лікуванні фінголімодом гідрохлоридом 0,5 мг. Імуногенність лімфи гемоцианіну моллюска (keyhole limpet Hemocyanin (KLH)) та імунізація пневмококової полісахаридної вакцини (PPV-23) оцінювалася за титрами IgM і IgG в

36
Директор
Підприємства "Фармацевтика Україна Інк"

Підпис: П.Б.



стаціонарному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні на здорових добровольцях. У порівнянні з плацебо, титри антиген-специфічних IgM знижувалися на 91% і 25% у відповідь на KLH і PPV відповідно серед суб'єктів, які отримували 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду. Аналогічно титри IgG знизилися на 45% і 50% у відповідь на KLH і PPV, відповідно, у суб'єктів, які приймали фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг на день у порівнянні з плацебо. Частота відповіді на дозу 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду, виміряна за кількістю суб'єктів з > 4-кратним збільшенням KLH IgG, що порівнювали з плацебо і на 25% нижче для PPV-23 IgG, в той час як кількість суб'єктів з > 4-кратним збільшенням KLH і PPV-23 IgM відбулося на 75% і 40% менше, відповідно, в порівнянні з групою плацебо. Здатність викликати шкірну реакцію гіперчутливості уповільненого типу на збудник *Candida* і правцевий анатоксин знижувалася приблизно на 30% серед суб'єктів, які приймали фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг в день, в порівнянні з групою плацебо. Імунологічна відповідь була додатково знижена під час застосування фінголімоду в дозі 1,25 мг (представлена доза вище, ніж рекомендована при розсіяному склерозі).

У другому дослідженні імуногенність вакцинації проти сезонного грипу і правцевого анатоксину, що розповсюджені в Північній півкулі, оцінювалася в 12-тижневому стаціонарному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг серед пацієнтів з розсіяним склерозом (n = 136). Рівень відповіді через 3 тижні після вакцинації, який визначається як сероконверсія або ≥ 4 -кратне збільшення антитіл, спрямованих проти принаймні 1 з 3 штамів грипу, становив 54% для 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 85% – в групі плацебо. Рівень відповіді через 3 тижні після вакцинації, який визначається як сероконверсія або ≥ 4 -кратне збільшення антитіл, спрямованих проти правцевого анатоксину, становив 40% для фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг і 61% – в групі плацебо.

Частота серцевих скорочень і ритм

Фінголімод викликає оборотне подовження інтервалу PR та зниження частоти серцевих скорочень на початку лікування (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»). Максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігається в перші 6 годин після введення дози, при цьому 70% негативного хронотропного ефекту досягається в першу добу. Частота серцевих скорочень поступово повертається до початкових значень протягом 1 місяця постійного лікування.

На вегетативні реакції серця, включаючи добові коливання частоти серцевих скорочень і реакцію на фізичне навантаження, лікування фінголімодом не впливає.

З початком лікування фінголімодом спостерігається збільшення передчасних скорочень передсердь, але не збільшується частота фібриляції / тріпотіння передсердь, шлуночкових аритмій або ектопії. Лікування фінголімодом не пов'язане зі зниженням серцевого викиду.

Зменшення частоти серцевих скорочень, викликане фінголімодом, може бути скасоване атропіном, ізопротеренолом (ізопреналіном) або салметеролом.

Ретельне дослідження QT

У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами здорові добровольці були рандомізовані для отримання плацебо (N = 55), фінголімоду в дозі 1,25 мг (N = 53) або фінголімоду в дозі 2,5 мг (N = 61) протягом 7 днів. Процедура призначення ударної дози використовувалася для більш швидкого досягнення стійкого ефекту. Лікувальна доза 0,5 мг не вивчалась. Послідовні записи ЕКГ виконувалися протягом 12 год під час вихідного значення та на 7-й день. Фінголімод асоціювався зі статистично значущим подовженням QTc у всіх тимчасових точках на 7-й день з максимальним показником 10,9 мс (90% ДІ: 7,88; 13,91) через 6 годин після прийому в групі фінголімоду в дозі 1,25 мг та показником 11,1 мс (90% ДІ: 7,56; 14,62) через 6 годин після введення дози в групі фінголімоду 2,5 мг.

Артеріальний тиск

Гостре введення фінголімоду призводило до статистично значимого зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску пацієнта, що перебував в положенні стоячи, через 2-14 год в 1 день прийому. Максимальне зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску стоячи склало -9,5 і -7,6 мм рт.ст. відповідно через 6 годин після введення дози в групі лікування фінголімодом 1,25 мг. Лікувальна доза 0,5 мг не вивчалась.

Хронічне застосування дозування приводило до статистично значущого збільшення систолічного і діастолічного артеріального тиску на 28 день (див. «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»).

Легенева функція

Разові дози фінголімоду ≥ 5 мг (10-кратна рекомендована доза) пов'язані з дозозалежним збільшенням опорності дихальних шляхів. У 14-денному дослідженні застосування доз 0,5, 1,25 або 5 мг на день фінголімоду не було пов'язане з порушенням оксигенації або десатурації киснем при фізичному навантаженні чи з підвищенням чутливості дихальних шляхів до метахоліну. Суб'єкти, які одержували фінголімод, мали нормальну бронхолітичну відповідь на вдихання бета-агоністів.

Під час плацебо-контрольованого дослідження суб'єктів з астмою середнього ступеня тяжкості, але без розсіяного склерозу, які отримували фінголімод в дозах 0,5, 1,25 і 2,5 мг або плацебо протягом 10 днів (n = 9 пацієнтів в групі), спостерігалось значне скорочення середнього часу на 10%. Серед пацієнтів, які отримували фінголімод у дозі 1,25 мг (у 2,5 рази перевищувала рекомендовану дозу), спостерігали підібрані, скориговані на вихідному рівні значення AUEC FEV1 протягом періоду від 0 до 6 годин після прийому дози на 10-й день. Однак зміни FEV1 в групах, які отримували фінголімод 0,5 мг і 2,5 мг, статистично не відрізнялися від змін, що спостерігаються в групі плацебо. Фінголімод 1,25 мг був пов'язаний з 5-кратним збільшенням використання бета-агоністів короткої дії. Натомість у групі застосування фінголімоду в дозі 0,5 мг спостерігалось 2-кратне збільшення (статистично недостовірне) використання агоністів короткої дії.

Фармакокінетика

Абсорбція

Фармакокінетичні параметри фінголімоду гідрохлориду 0,5 мг після одноразового прийому та у стаціонарі наведені в таблиці нижче.

	Фінголімод		Фінголімоду фосфат	
	Одноразова доза	Стабільний стан	Одноразова доза	Стабільний стан
T_{max} , год	12	12	6	6
C_{max} , нг/мл	0,42	3,66	0,45	1,81
$AUC_{0-24 \text{ год}}$, нг × год/мл	7,84	76,1	6,1	33,1

Значення є середніми, крім T_{max} (медіана)

Абсорбція фінголімоду є повільною (T_{max} становить 12-16 годин) та екстенсивною ($\geq 85\%$, виходячи з кількості, що виділяється з сечею, і кількості метаболітів в калі, екстраполюючи на нескінченність). Очевидна абсолютна біодоступність при прийомі всередину становить 93%. Прийом їжі не впливає на значення C_{max} або експозицію (AUC) фінголімоду або фінголімоду-фосфату. Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові (T_{max}) збільшується при прийомі фінголімоду гідрохлориду з їжею. Фінголімоду гідрохлорид можна приймати незалежно від їжі (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).

Директор

Підприємства "Соларфарма" 38

Мельник П.Б.

Стабільна концентрація в крові досягається протягом 1-2 місяців після прийому один раз на добу, а стабільні рівні приблизно в 10 разів вищі, ніж при використанні початкової дози.

Розподіл

Фінголімод добре розподіляється в еритроцитах з часткою в клітинах крові 86%. Фінголімоду фосфат має менше поглинання клітинами крові - <17%. Фінголімод і фінголімоду фосфат сильно зв'язуються з білками (≥99,7%). Зв'язування фінголімоду і фінголімоду фосфатних білків не порушується нирковою або печінковою недостатністю.

Фінголімод широко поширюється в тканинах організму з об'ємом розподілу близько 1200±260л.

Метаболізм

Біотрансформація фінголімоду в людини відбувається трьома основними шляхами:

- шляхом зворотного стереоселективного фосфорилування до фармакологічно активного (S)-енантіомеру фінголімоду фосфату;
- шляхом окислювальної біотрансформації, що каталізується в основному CYP4F2 і, можливо, іншими ізоферментами CYP4F з наступним розпадом, подібним жирним кислотам, до неактивних метаболітів;
- а також шляхом утворення фармакологічно неактивних неполярних керамідних аналогів фінголімоду.

Після одноразового перорального прийому [14C] фінголімоду: основними пов'язаними компонентами в крові, судячи з їх впливу на показники AUC до 816 годин після введення дози всіх радіоактивно-мічених компонентів, є власне фінголімод (23,3%), фінголімоду фосфат (10,3%), неактивні метаболіти (метаболіт карбонової кислоти M3 (8,3%), метаболіт цераміду M29 (8,9%) і метаболіт цераміду M30 (7,3%)).

Екскреція

Кліренс фінголімоду в крові становить 6,3 ± 2,3 л / год, а середній кінцевий період напіввиведення (T1/2) становить 6-9 днів. Рівні фінголімоду фосфату в крові знижуються паралельно з фінголімодом в кінцевій фазі, виявляючи аналогічний період напіввиведення для обох.

Після прийому всередину близько 81% дози повільно виводиться з сечею у вигляді неактивних метаболітів. Фінголімод і фінголімоду фосфат виводяться в незміненому вигляді з сечею, але є основні компоненти, що виводяться з калом в кількостях, які становлять менше 2,5% від дози кожен. Через 34 дні відновлення введеної дози становить 89%.

Особливі групи населення та умови призначення

Педіатрія

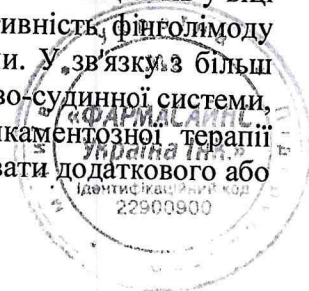
пмс-ФІНГОЛІМОД не застосовується для педіатричних пацієнтів.

Геріатрія

Клінічні дослідження фінголімоду гідрохлориду не включали достатню кількість пацієнтів у віці від 65 років і старше, щоб визначити, чи відрізняється безпека та ефективність фінголімоду гідрохлориду у літніх пацієнтів в порівнянні з більш молодими пацієнтами. У зв'язку з більш частим зниженням функції печінки, нирок, імунної системи, легенів і серцево-судинної системи, виникненням інших супутніх захворювань і наслідків додаткової медикаментозної терапії лікування фінголімоду гідрохлоридом вимагає обережності і може потребувати додаткового або більш частого спостереження серед геріатричних пацієнтів.

Стать

Стать не впливає на фармакокінетику фінголімоду та фінголімоду фосфату.



Директор
Підприємства «Фармація» 39
М. С. Хов П.Б.

Раса

Вплив етнічного походження на фармакокінетику фінголімоду і фінголімоду фосфату не має клінічного значення.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика одноразового прийому фінголімоду (1 або 5 мг) при оцінці серед суб'єктів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції печінки (класи А, В і С за шкалою Чайлд-П'ю) не показала змін C_{max} , але збільшилися показники AUC на 12%, 44 % і 103% відповідно. Очевидний період напіввиведення не змінюється при легкій печінковій недостатності, але збільшується на 49-50% при помірній та тяжкій печінковій недостатності. Швидкість відновлення кількості лімфоцитів була приблизно в 4 рази повільнішою серед суб'єктів з тяжкою печінковою недостатністю в порівнянні з суб'єктами з нормальною функцією печінки. пмс-ФІНГОЛІМОД протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлд-П'ю) (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ», «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ»), особливі групи населення). пмс-ФІНГОЛІМОД слід застосовувати з обережністю серед пацієнтів з легким і помірним порушеннями функції печінки (класи А і В за шкалою Чайлд-П'ю). Невідомо, чи піддаються пацієнти з порушенням функції печінки підвищеному ризику розвитку збільшення показників функції печінки, більш серйозного пошкодження печінки або інших побічних ефектів під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОДОМ.

Ниркова недостатність

При тяжкій нирковій недостатності значення C_{max} і AUC щодо фінголімоду збільшуються на 32% та 43% відповідно, а C_{max} і AUC фінголімоду фосфату – на 25% і 14% відповідно. Гіпотетичний період напіввиведення не змінюється для обох аналітів. Вплив метаболітів фінголімоду був помітно збільшений, про що свідчить 14-кратне підвищення значення AUC для метаболіту М3. Клінічне значення такого збільшення впливу невідоме, оскільки токсичність цього метаболіту не була повністю вивчена.

Рекомендується з обережністю застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (див. «ПОПЕРЕДЖЕННЯ І ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»).

Фармакокінетика фінголімоду та його метаболітів у осіб із нирковою та легкою недостатністю не оцінена.

ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Зберігати при температурі від 15 ° С до 25 ° С в захищеному від вологи місці. пмс-ФІНГОЛІМОД слід зберігати в недоступному для дітей місці.

СПЕЦІАЛЬНІ ІНСТРУКЦІЇ ЩОДО ОБІГУ

Ніяких особливих вимог.

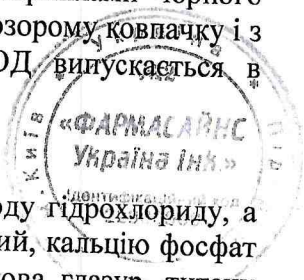
ЛІКАРСЬКА ФОРМА, СКЛАД І УПАКОВКА

Доступні лікарські форми

0,5 мг: твердий желатин, розмір Coni-Snap® №3, надруковані написи чорнилами чорного кольору з написом «FIN» над позначкою «0,5 mg» на яскраво-жовтому непрозорому ковпачку і з 2 жовтими смугами на білому непрозорому корпусі. пмс-ФІНГОЛІМОД випускається в блістерах по 28 капсул (2 x 14).

Склад

0,5 мг: пмс-ФІНГОЛІМОД містить 0,5 мг фінголімоду у вигляді фінголімоду гідрохлориду, а також наступні допоміжні інгредієнти: Гідроксид амонію, заліза оксид чорний, кальцію фосфат двоосновний безводний, желатин, магнію стеарат, пропіленгліколь, шелакова глазур, титану діоксид та заліза оксид жовтий.



40
Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Інк."
[Signature]

2141

ЧАСТИНА II: НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

Лікарська субстанція

Розповсюджена назва

Фінголімоду гідрохлорид

Хімічна назва

2-аміно-2[2-(4-октилфеніл) етил] пропан-1, 3-діолу
гідрохлорид

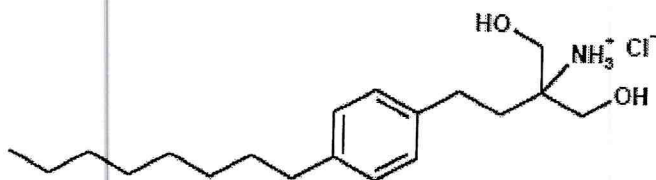
Молекулярна формула

$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$

Молекулярна маса

343.93 г/моль

Структурна формула



Фізико-хімічні властивості

Опис

Білий або практично білий порошок

Розчинність

Добре розчинний у воді

Константа дисоціації

1% водний розчин при температурі від 22 °С до 25 °С

кислоти (рКа:)

дорівнює значенню 4,0



Директор 41
Підприємства «Фармасайнс Україна Інв.»

М.С. П.Б.

2142

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**Порівняльне дослідження біодоступності**

Одноцентрове, рандомізоване дослідження однократно застосованої пероральної дози, подвійне сліпе, дворазове, двухперіодне, двопослідовне перехресне дослідження біоеквівалентності, що порівнює капсули «пмс-ФІНГОЛІМОД» в дозі 0,5 мг (Pharmascience Inc.) з канадським еталонним продуктом капсули «PrGILENYA®» в дозі 0,5 мг (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Канада). Досліджувані препарати вводили у вигляді одноразової дози 1,0 мг (2 капсули по 0,5 мг) 24 здоровим дорослим пацієнтам чоловічої статі в умовах голодування (натщесерце). Дані біодоступності були виміряні, а результати підсумовані згідно даних щодо 22 суб'єктів в наступній таблиці:

Зведена таблиця порівняння біодоступності

Параметр	Фінголімод (2 x 0,5 мг) На основі вимірних даних			
	Геометричне середнє Арифметичне середнє (коефіцієнт варіації CV %)			
	Препарат, що випробується*	Препарат порівняння †	Співвідношення між геометричними середніми	90% довірчий інтервал
Площа під кривою кінетики концентрації препарату 0-72 h AUC ₀₋₇₂ (пікограм·год/мл)	36 704,4 37 478,1 (20,7)	36849,8 37 483,7 (19,2)	99,6	92,7-107,0
Пік концентрації препарату в плазмі C _{max} (пікограм /мл)	628,8 642,6 (21,0)	635,0 646,2 (19,2)	99,0	91,5-107,1
T _{max} . (год) §	31,00 (12,00-38,00)	32,00 (14,00-52,00)	Не застосовно	

* «пмс-ФІНГОЛІМОД» 0.5 мг капсули, Pharmascience Inc, Montréal, QC, Canada

† PrGILENYA® 0.5 мг капсули, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada, придбаний в Канаді

§ Виражається лише як середнє арифметичне та діапазон значень.

Значення AUC₁ і T_{1/2} не повідомляються; ці параметри не можна було надійно оцінити внаслідок тривалого періоду напіврозпаду фінголімоду та дизайну дослідження.



Директор
Підписано в "Фармасайнс Україна Інк."
М. Сехол П.Б.

42

24

Демографічні дані дослідження та дизайн дослідження

Таблиця 2: Резюме демографічних даних пацієнтів для клінічних випробувань щодо ремітуючого розсіяного склерозу (Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis (RRMS))

Дослідження №	Дизайн дослідження	Дозування, спосіб застосування та тривалість дослідження	Суб'єкти дослідження (n = кількість)	Середній вік (діапазон)	Стать
Дослідження D2301 (FREEDOMS)	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження	Фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг або 1,25 мг або плацебо один раз на добу (перорально) 2 роки досліджень	Фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг: n = 425 Фінголімоду гідрохлорид 1,25 мг: n = 429 Плацебо: n = 418	37.1 (17-55 років)	Чоловіки: 30,1% Жінки: 69,9%
Дослідження D2302 (TRANSFORMS)	Рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійним використанням плацебо, активне (інтерферон бета 1a, 30 мкг 1 раз на тиждень, інтерферон бета 1a) - контрольоване дослідження	Фінголімоду гідрохлорид 0,5 або 1,25 мг один раз на добу (перорально) або інтерферон бета 1a 30 мкг один раз на тиждень (в / м) 1 рік досліджень	Фінголімоду гідрохлорид 0,5 мг: n = 429 Фінголімоду гідрохлорид 1,25 мг: n = 420 Інтерферон бета 1a: n = 431	36.2 (18-55 років)	Чоловіки: 32,7% Жінки: 67,3 %

Ефективність фінголімоду гідрохлориду була продемонстрована в двох дослідженнях, де оцінювалися добові дози 0,5 і 1,25 мг серед дорослих пацієнтів з ремітуючим розсіяним склерозом. Обидва дослідження включали пацієнтів, у яких було не менше 2 клінічних рецидиви протягом 2 років до рандомізації або не менше 1 клінічного рецидиву протягом 1 року до рандомізації, і вони мали оцінку за розширеною шкалою статусу інвалідності (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) від 0 до 5,5.

Дослідження D2301 (FREEDOMS)

Дослідження FREEDOMS представляло собою дворічне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази за участю пацієнтів з ремітуючим розсіяним склерозом, які не отримували інтерферон бета або глатирамера ацетат протягом як мінімум попередніх 3 місяців і не отримували наталізумаб, принаймні, протягом попередніх 6 місяців. Неврологічне обстеження проводилося під час скринінгу, кожні 3 місяці і при підозрі на рецидив. Оцінка МРТ проводилась під час скринінгу на 6, 12 і 24 місяць. Первинною кінцевою точкою була річна частота рецидивів (annualized relapse rate (ARR)).

Середній вік суб'єктів склав 37 років, середня тривалість захворювання - 6,7 року, а середній бал за шкалою EDSS на вихідному рівні - 2,0. Приблизно 40% пацієнтів отримували лікування іншими медикаментами, які модифікують захворювання, до включення в дослідження, при цьому інтерферон-бета був найбільш часто використаний в якості попереднього лікування (його

43
Директор
Підприємства "Фармація"
Микола П.Б.

2144

використовували 29% всіх пацієнтів). Пацієнти були рандомізовані для прийому фінголімоду в дозі 0,5 мг (n = 425), фінголімоду в дозі 1,25 мг (n = 429) або плацебо (n = 418) на термін до 24 місяців. Середній час прийому досліджуваного препарату складав 717 днів – для 0,5 мг, 715 днів – для 1,25 мг і 718,5 днів – для плацебо.

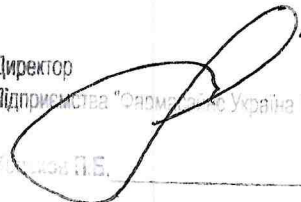
Первинна кінцева точка, що проаналізована за допомогою річної частоти рецидивів, виявилася значно нижчою серед пацієнтів, які отримували фінголімод гідрохлориду, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, з відносним зниженням рецидивів на 54% (для пацієнтів, які отримували фінголімод гідрохлорид в дозі 0,5 мг). Ключовою вторинною кінцевою точкою був час до підтвердження 3-місячного прогресування інвалідності, яке вимірювалося збільшенням на 1 бал у порівнянні з вихідним рівнем EDSS (збільшення на 0,5 бали для пацієнтів з початковим рівнем EDSS 5,5), що зберігається протягом 3 місяців. Час до початку 3-місячного стійкого прогресування непрацездатності було значно відкладено при лікуванні фінголімоду гідрохлоридом в порівнянні з групою плацебо. Доза 1,25 мг не дала додаткових переваг в порівнянні з дозою 0,5 мг. Результати аналізу намірів лікування (Intent to Treat (ITT)) первинних і ключових вторинних кінцевих точок дослідження FREEDOMS показані в таблиці 3 і на рисунку 1.

Таблиця 3: Результати дослідження FREEDOMS

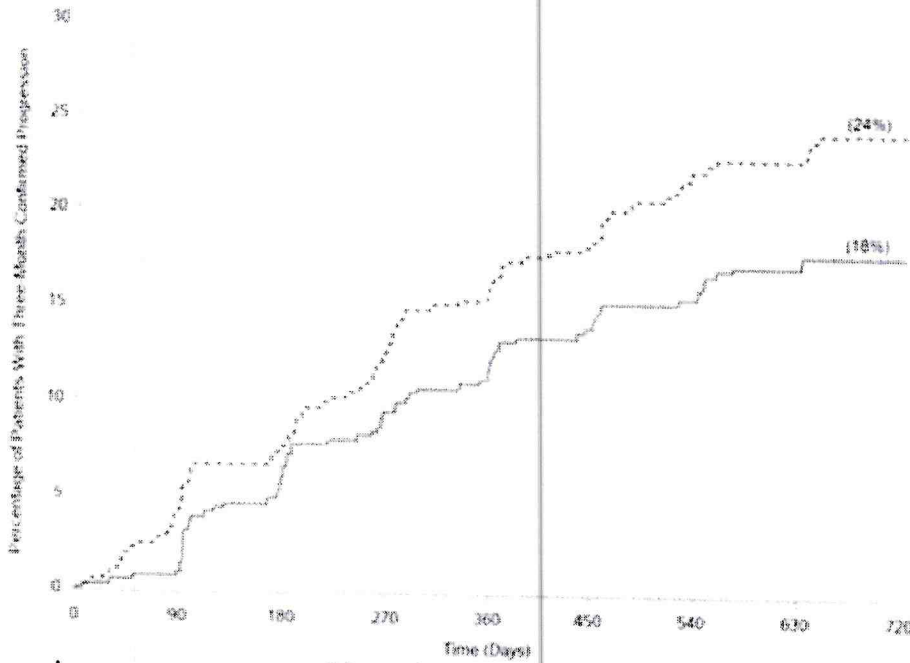
	Фінголімод гідрохлорид 0,5 мг N = 425	Плацебо N = 418	p-значення
Первинна кінцева точка Річний коефіцієнт рецидиву †	0,18	0,40	< 0.001
Ключова вторинна кінцева точка Оцінка Каплана-Мейера щодо відсоткової частки (estimate of percentage (SE)) пацієнтів, у яких не було підтвердженого прогресування інвалідності через 3 місяці до 24 місяця	82.3 (1.89)	75.9 (2.17)	0.026
Співвідношення ризиків до прогресування інвалідності (95% ДІ)	0.70 (0.52, 0.96)		0.024

† На підставі підтверджених рецидивів. Рецидив визначався як неврологічні симптоми разом зі збільшенням > 0,5 загального балу EDSS, або збільшенням на 1 бал у кожній позиції з двох балів функціональної системи EDSS, або збільшенням на два бали в одній позиції функціональної системи EDSS (виключаючи кишечник-сечовий міхур або церебральні функціональні системи). P-значення, визначене з урахуванням негативної біноміальної регресії з



44
Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Ін" 
М. С. С. С.

поправкою на лікування, об'єднаного населення, кількість рецидивів за попередні 2 роки і вихідний EDSS.



Група лікування: ----- Фінголімод гідрохлорид 0,5 мг ----- Плацебо
 $p = 0,026$ для фінголімоду гідрохлориду порівняно з плацебо.

Рисунок 1: Час до встановлення 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідності - Дослідження D2301 (популяція ІТТ)

Часу до прогресування інвалідності було значно більше при прийомі фінголімоду гідрохлориду у порівнянні з плацебо.

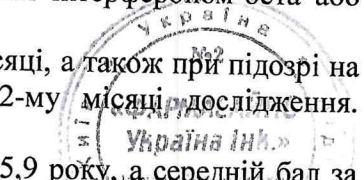
Вторинні кінцеві точки МРТ включали кількість нових і зростаючих (активних) порушень T2, кількість порушень, що збільшують T1 гадолінію (Gd) і швидкість атрофії головного мозку. Середня кількість активних порушень T2 протягом 24 місяців становила 2,5 для дозування 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 9,8 – для плацебо ($p < 0,001$), що представляє собою відносне зниження на 74%. Середня кількість Gd-підсилених вогнищ на 24 місяць складала 0,2 для фінголімоду гідрохлориду у порівнянні з 1,1 для плацебо ($p < 0,001$), відносне зниження складало 81%. Швидкість атрофії головного мозку (середня зміна загального обсягу головного мозку в %) була меншою в групі фінголімоду гідрохлориду (-0,8%), ніж в групі плацебо (-1,3%) протягом 24 місяців ($p < 0,001$). Зміни в обсязі мозку також були значними до 6 і 12 місяців.

Дослідження D2302 (TRANSFORMS)

Дослідження TRANSFORMS представляло собою однорічне рандомізоване, подвійне сліпе, з подвійним використанням плацебо, активне (інтерферон бета-1a) контрольоване дослідження III фази серед пацієнтів з ремітуючим розсіяним склерозом, які не отримували наталізумаб протягом попередніх 6 місяців. Було дозволено попереднє лікування інтерфероном-бета або глатирамера ацетатом до моменту рандомізації.

Неврологічні обстеження проводились під час скринінгу, кожні 3 місяці, а також при підозрі на рецидиви. Оцінка МРТ проводилась під час скринінгу і на 12-му місяці дослідження. Первинною кінцевою точкою була річна частота рецидивів.

Середній вік становив 36 років, середня тривалість захворювання – 5,9 року, а середній бал за шкалою EDSS на вихідному рівні – 2,0. Приблизно 57% пацієнтів отримували лікування іншими видами терапії, що модифікують захворювання до моменту включення в дослідження, при цьому інтерферон-бета був найбільш часто використаний в якості попереднього лікування (його



Директор
Підприємства "Фармацевтична Україна Інхі"
45

2141

використовували 49% всіх пацієнтів). Пацієнти були рандомізовані для прийому дози фінголімоду 0,5 мг (n = 429), 1,25 мг (n = 420) або 30 мкг інтерферону бета-1а внутрішньом'язово один раз на тиждень (n = 431) терміном до 12 місяців. Середній час прийому досліджуваного препарату становив 365 днів щодо прийому дози 0,5 мг, 364 дня – при прийомі дози 1,25 мг і 361 день – для прийомі інтерферону бета-1а.

Річна частота рецидивів була значно нижче у пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид, ніж серед пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а, з відносним зниженням рецидивів на 52% для таких пацієнтів, які отримували фінголімод гідрохлорид. Доза 1,25 мг не дала додаткових переваг в порівнянні з дозою 0,5 мг.

Ключовими вторинними кінцевими точками були кількість нових або знову посиленних порушень T2 і час до початку 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідності, який вимірювалося як мінімум за 1 балом у порівнянні з вихідним рівнем EDSS (збільшення на 0,5 бала для пацієнтів з початковим рівнем EDSS 5.5) терміном 3 місяці. Кількість нових або знову збільшених порушень T2 виявилось значно нижчим серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид, ніж у пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а. Не було значущої різниці в часі до 3-місячного підтвердженого прогресування інвалідності між пацієнтами, які отримували фінголімод гідрохлорид і бета-1а інтерферон через 1 рік. Не було також значних відмінностей між дозами 0,5 мг і 1,25 мг щодо обох кінцевих точок. Результати для первинних і ключових вторинних кінцевих точок цього дослідження показані в таблиці 4.



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інч.»
Мельник П.Е.

294

Таблиця 4: Результати дослідження TRANSFORMS

	Фінголімод гідрохлорид 0,5 мг N = 429	Інтерферон бета-1a N = 431	p-значення
Первинна кінцева точка Річний коефіцієнт рецидиву ¹	0,16	0,33	< 0.001
Ключова вторинна кінцева точка MRI Середнє (медіанне) значення кількості нових або знову збільшених порушень T2 за 12 місяців ²	1,6	2,6 (1,0)	0,002
3-місячне підтверджене прогресування інвалідності Оцінка Каплана-Мейера відсотка (SE) пацієнтів, у яких не було підтвердженого 3-місячного прогресування інвалідності до 12-го місяця	94,1 (1,25)	92,1 (1,33)	0.24
Співвідношення ризиків до прогресування інвалідності (95% ДІ)	0,71 (0,42, 1,21)		0,21

¹ На підставі підтверджених рецидивів. Рецидив визначався як неврологічні симптоми разом зі збільшенням > 0,5 загального балу EDSS, або збільшенням на 1 бал у кожній позиції з двох балів функціональної системи EDSS, або збільшенням на два бали в одній позиції функціональної системи EDSS (виключаючи кишечник-сечовий міхур або церебральні функціональні системи). P-значення, визначене з урахуванням негативної біноміальної регресії з поправкою на лікування, об'єднаного населення, кількість рецидивів за попередні 2 роки і вихідний EDSS.

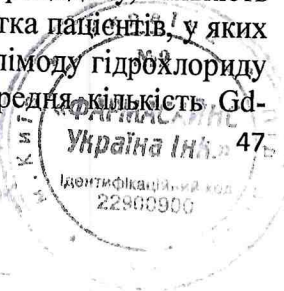
² Статистичний аналіз з використанням негативної біноміальної регресії з поправкою на лікування, чисельність, кількість рецидивів за попередні 2 роки і вихідний EDSS.

Інші вторинні кінцеві точки включали частку пацієнтів, у яких не було рецидиву, кількість порушень, що підсилюють T1 Gd, і швидкість атрофії головного мозку. Частка пацієнтів, у яких не було рецидивів через 12 місяців, склала 83% для дозування 0,5 мг фінголімоду гідрохлориду та 70% для пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1a (p < 0,001). Середня кількість Gd-

Директор

Підприємства "Фармасей" Україна Інв.

Мелехов П.Б.



підсилених порушень на 12-му місяці становило 0,2 для фінголімоду гідрохлориду у порівнянні з 0,5 для інтерферону бета-1а (p <0,001), відносно зниження склало 60%. Швидкість атрофії головного мозку (середній % зміни загального обсягу головного мозку) була меншою для фінголімоду гідрохлориду (-0,3%), ніж у групі застосування інтерферону бета-1а (-0,5%) протягом 12 місяців (p <0,001).

Об'єднані результати досліджень D2301 і D2302 показали послідовне зниження річної частоти рецидивів у порівнянні з компаратором в підгрупах, визначених за статтю, віком, попередньої терапії розсіяного склерозу, активності захворювання або рівнями інвалідності на вихідному рівні.

ДЕТАЛЬНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Механізм дії

Зв'язування фінголімоду фосфату з рецепторами S1P на лімфоцитах викликає інтерналізацію і функціональний антагонізм рецепторів S1P. Це знижує S1P-залежний вихід лімфоцитів з лімфоїдних органів, а у тварин знижує кількість аутореактивність клітин, які проникають в ЦНС. Дослідження на тваринах і дослідження in vitro показують, що фінголімод може проникати в ЦНС, а також може діяти за допомогою взаємодії з рецепторами S1P на нервових клітинах.

Доклінічна фармакокінетика

Фармакокінетика і розподіл фінголімоду, його метаболітів і фінголімоду фосфату (у формі його (S) - і (R) -енантіомерів AML629 і AML627 відповідно) були досліджені на мишах, щурах, кроликах, собаках і макаках *Cynomolgus*.

Фінголімод і фінголімоду фосфат були основними компонентами ліків серед досліджень на всіх вказаних видах, включаючи людину. Частка фінголімоду та фінголімоду фосфату, мабуть, однакова для всіх досліджених видів, включаючи людину. Фінголімоду фосфат був присутній виключно в формі (S)-енантіомеру. Абсолютна біодоступність фінголімоду при пероральному прийомі у тварин і людей була високою або майже повною. Системний вплив фінголімоду, як правило, пропорційний дозі, без гендерних відмінностей. Фінголімод накопичувався в головному мозку щурів і собак, а також в головному мозку і легенях макак *Cynomolgus* після багаторазового перорального прийому. Після припинення прийому Фінголімод повільно виводився з мозку щурів і мавп.

Біотрансформація фінголімоду в тварин і людини відбувається за трьома основними напрямками: (i) шляхом зворотного стереоселективного фосфорилування до (S)-енантіомеру фінголімоду фосфату, (ii) шляхом гідроксилювання кінцевої метильної групи октильного ланцюга (каталізованого переважно за допомогою CYP4F2) з подальшим швидким окисненням до метаболіту карбонової кислоти, який піддається біотрансформації за рахунок втрати двох вуглецевих одиниць, подібних до β-окислення та до інших метаболітів карбонових кислот; (iii) утворення неполярних керамідинових аналогів фінголімоду. По суті, одні й ті ж метаболіти фінголімоду у людей були утворені також принаймні одним з видів тварин in vivo і / або in vitro, що підтримує вибір токсикологічних тестових видів.

Фінголімод виводився переважно за рахунок окисного метаболізму (CYP4F2). Фінголімоду фосфат, мабуть, усувається в основному за рахунок зворотного фосфорилування до фінголімоду. Пряме окислення фінголімоду фосфату, мабуть, не відбувається в значній мірі у різних видів, включаючи людину. Ниркова екскреція незміненого фінголімоду не спостерігалася. Фекальні екскреція незмінених форм фінголімоду та фінголімоду фосфату була незначною.

Участь безлічі ізоферментів цитохрому P450 в окисненні фінголімоду передбачає, що метаболізм фінголімод не може бути повністю пригнічений одним специфічним інгібітором CYP. Імовірність лікарської взаємодії між фінголімодом і супутніми ліками через ферменти цитохрому P450, а також через печінкові системи захоплення і виведення, вірогідно, є низькою.

Директор
Підприємства

Калеско І.Б.

2140

Очікується, що фінголімод і AML629 НЕ будуть пригнічувати опосередкований цитохромом P450 метаболічний кліренс супутніх препаратів. Фінголімод НЕ індукує ферменти, що метаболізують власні препарати в печінці, або ферменти потенційних супутніх ліків.

Фармакологія безпеки

Невелике інгібування hERG (25% або 18%) було присутнє на межі розчинності фінголімоду або фармакологічно активного S-енантіомера (0,5 мкМ або 0,4 мкМ) в стабільно трансфікованих клітинах HEK293.

У моделі серця кролика з перфузії по Лангендорфу фінголімоду фосфат збільшував тривалість циклу і знижував коронарну перфузію при цільових концентраціях від 10 до 100 нМ.

Пероральне застосування фінголімоду в дозі 10 мг / кг викликало значне зниження частоти серцевих скорочень і підвищення систолічного та діастолічного артеріального тиску перебуваючих у свідомості та таких, що вільно рухалися, самців макак *Сynomolgus*.

Внутрішньовенне введення фармакологічно активного S-енантіомера фінголімоду фосфату знижує частоту серцевих скорочень, знижує артеріальний тиск, подовжує інтервал PR і викликає синусові аритмії в дозах 0,01 і 0,1 мг/кг серед морських свинок. Зменшення частоти серцевих скорочень і подовження інтервалу PR, викликані S-енантіомером фінголімоду фосфату, інгібували кашлюковим токсином, що передбачає участь Gai/o-пов'язаного рецептора S1P (Gai/o-coupled S1P receptor.).

Серед анестезованих щурів внутрішньовенне введення фінголімоду фосфату зменшувало частоту серцевих скорочень і викликало синусові аритмії при дозі 0,3 мг / кг, подовжувало інтервал PR, зменшувало обсяг дихання при дозах більше 0,03 мг/кг, зменшувало хвилинний обсяг дихання при дозах 0,03 мг/кг. Токсин кашлюку інгібував викликане фінголімоду фосфатом зниження частоти серцевих скорочень, подовження інтервалу PR, AV-блокаду і зменшення дихального об'єму.

Задішка, брадикардія й дані ЕКГ щодо сино-передсердної блокади, атріовентрикулярної блокади, результати, що нагадують блокаду лівої ніжки пучка Гіса, передсердні передчасні комплекси і шлуночкові передчасні комплекси, присутні в дозах 0,1 і/або 0,5 мг/кг у щурів, яким внутрішньовенно вводили фармакологічно активний S-енантіомер фінголімод-фосфату.

У собак при поступовому збільшенні добової пероральної дози фінголімоду з 0,1 до 10 мг/кг спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень і підвищення артеріального тиску, які були менш вираженими порівняно з пероральною дозою $\geq 2,5$ мг/кг в 1 день. У собак, яким перорально вводили 10 мг/кг фінголімоду, спостерігалось збільшення частоти АВ-блокади та передчасних скорочень шлуночків.

Внутрішньовенне введення фінголімоду (3 і 10 мг/кг) викликало помітне та тривале підвищення опору дихальних шляхів у анестезованих щурів. Попередня обробка токсином *B. pertussis* призвела до зменшення гострого бронхоспазму, що дозволяє припустити, що гострі ефекти, викликані фінголімодом, відбуваються через сигнальні шляхи за участю Gi-GTP-зв'язуючого білка.

Бронхоспазм, викликаний у анестезованих щурів за допомогою внутрішньовенної ін'єкції фінголімоду, був скасований ін'єкцією агоніста бета-2-адренорецепторів сальбутамолом.

ТОКСИКОЛОГІЯ

Доклінічний профіль безпеки фінголімоду оцінювали на мишах, щурах, собаках і мавпах. Фінголімод володів середнім ступенем гострої токсичності. Смерть наступила після внутрішньовенного введення одноразової дози 50 мг/кг мишам і ≥ 25 мг / кг для внутрішньовенно введення щурам, а також після перорального введення одноразової дози ≥ 300 мг/кг щурам. Після одноразового перорального прийому 1000 або 2000 мг/кг смертей серед собак не було. Ознаки гострої токсичності стосувалися до респіраторної, центральної нервової



Директор Підписав: [Signature] 49

системи й шлунково-кишковому тракту, а також включали задишку, порушення координації рухів, тремор, судоми, седативний ефект, зниження рухової активності, виразки шлунково-кишкового тракту серед гризунів, блювоту, діарею серед собак.

Основними органами-мішенями в дослідженнях перорального прийому повторного введення доз були легені та кровоносні судини, що виявлено при рівнях доз, введених для системного впливу на тварин, які в деяких випадках не мали певної межі в порівнянні з пероральною дозою для людини (0,5 мг / день) й пов'язаного з цим системного впливу.

Вплив на лімфоїдну систему, що включає лімфопенію, лімфоїдне виснаження (кори тимуса, селезінки, лімфатичних вузлів), а також збільшення розміру та інтенсивності забарвлення мозкової речовини вилочкової залози, що постійно спостерігалось в широкому діапазоні доз серед всіх випробуваних видів тварин, по суті, є очікуваним ефектом на основі фармакології фінголімоду. Вважалося, що шлунково-кишкова інфекція найпростіше відображає підвищену сприйнятливість до інфекції, вторинну по відношенню до імуносупресії, у мавп, яким вводили 0,5 або 3 мг/кг. Гранульоматозне запалення в легенях мишей і пневмонія, яка спостерігається у щурів і собак, також може бути вторинною по відношенню до імуносупресії.

Легені були чутливим органом-мішенню для всіх досліджених видів тварин. Результати включали збільшення ваги легень і недостатність легеневого колапсу або його відсутність при розтині. Мікроскопічні зміни легень включали гіпертрофію/гіперплазію гладких м'язів і/або інтерстиціальну колагенізацію в бронхоальвеолярному з'єднанні; підвищене розтягування альвеол; збільшення інфільтратів альвеолярних макрофагів. Патологічні зміни легень спостерігалися при $\geq 0,1$ мг / кг – для щурів, $\geq 0,01$ мг / кг – для собак і $\geq 0,5$ мг / кг – для мавп. Під час 52-тижневого дослідження на мавпах респіраторний дистрес був пов'язаний з введенням кетаміну в дозах 3 і 10 мг/кг фінголімоду.

Васкулопатія у щурів Wistar стосувалась судин багатьох органів, включаючи нирки, селезінку й мозок. Найнижча доза для настання ефекту склала 1,5 мг/кг в 26-тижневому дослідженні і 0,15 мг/кг в 104-тижневому дослідженні канцерогенності. Ураження судин серця собак, яким вводили ≥ 1 мг/кг, вважалися пов'язаними з гемодинамічними ефектами фінголімоду.

Пов'язані з лікуванням захворювання нирок (нефропатія, тубулярна базофілія і/або гіалінові циліндри) явища спостерігалися в дослідженнях на гризунах (5 мг/кг протягом 13 тижнів і $\geq 0,25$ мг/кг протягом 104-тижневих досліджень на мишах, 0,3 мг/кг в 26-тижневому дослідженні і 0,05 мг/кг в 104-тижневому дослідженні на щурах).

При відносно високих дозах в нервовій системі собак спостерігалися патологічні зміни. Інфільтрати мононуклеарних клітин або периваскулярні мононуклеарні клітини виявлені в головному або спинному мозку в дозах 10 мг/кг (26-тижневе дослідження) і 30 мг/кг (4-тижневе дослідження).

Пов'язані з лікуванням результати токсикологічних досліджень з повторними дозами зазвичай свідчили про потенційну оборотність після відміни лікування, хоча в деяких випадках одужання було неповним.

Вплив на печінку (підвищення рівня трансаміназ у щурів і собак), гіпофіз (вакуолізація і/або атрофія клітин передньої долі гіпофіза у щурів і собак), мозковий шар надниркових залоз (вакуолізація і зменшення кількості клітин, фіброз у собак), шлунково-кишковий тракт (виразки шлунка у собак) в основному виникали при відносно високих дозах і не спостерігалися постійно у різних видів.

У токсикологічних дослідженнях не було отримано офтальмоскопічних даних, пов'язаних з лікуванням. Васкулопатія була присутня в під час гістопатологічних досліджень очей серед невеликого числа піддослідних щурів, яким призначали дозу 0,5 мг/кг в 104-тижневому дослідженні.

Ніяких доказів канцерогенності не спостерігалось під час дворічного біоаналізу на щурах при пероральних дозах фінголімоду аж до досягнення максимально переносимої дози 2,5 мг/кг, що становить приблизно 50-кратну межу на основі визначення системного впливу для людини

Директор
Підприємства «ФармаСайнс Україна» ІП

Мельник П.Б.

2151

(AUC) при дозі 0,5 мг. Васкулопатія та нефропатія були основними ураженнями, що сприяли збільшенню смертності при дозах 0,5 і 2,5 мг/кг. Під час дворічного дослідження на мишах спостерігалася підвищена частота злоякісної лімфоми в дозах 0,25 мг/кг і вище, що становить приблизно 6-кратну межу на основі системного впливу на людину (AUC) при добовій дозі 0,5 мг.

Фінголімод не виявляв мутагенних властивостей у тесті Еймса і під час вивчення клітинної лінії лімфоми мишей L5178Y в дослідженнях *in vitro*. Кластогенних ефектів *in vitro* в клітинах легенів китайського хом'ячка V79 теж не спостерігалось. Фінголімод викликав чисельні (поліплоїдні) хромосомні аберації в клітинах V79 при концентраціях 3,7 мкг / мл і вище. Фінголімод не виявив кластогенного ефекту в тестах мікроядер *in vivo* на мишах і щурах.

Фінголімод не впливав на кількість або рухливість сперматозоїдів, а також на фертильність у самців і самок щурів аж до максимальної випробуваної дози (10 мг/кг), що становить приблизно 150-кратну межу на основі системного впливу на людину (AUC) при добовій дозі 0,5 мг.

Фінголімод мав тератогенну дію при дозах 0,1 мг/кг або вище (що відповідає 2-кратному або більше впливу на людину при рекомендованій дозі 0,5 мг) під час введення вагітним щурам в період органогенезу. Найбільш частими внутрішніми вадами розвитку плода були ураження артеріального стовбуру та дефект міжшлункової перегородки. Відомо, що рецептор, на який діє фінголімод (рецептор сфінгозин-1-фосфату), бере участь у формуванні судин під час ембріогенезу. Збільшення постімплантаційних втрати спостерігалось серед щурів при дозах 1 мг/кг і вище та зниження кількості життєздатних плодів при 3 мг/кг. Фінголімод не чинив тератогенного впливу на кроликів, але спостерігалася підвищена частота ембріонально-плодової смертності, починаючи з доз 1,5 мг/кг (що відповідає аналогічному впливу на людей при рекомендованій дозі 0,5 мг), а також знижувалася кількість життєздатних плодів, затримка росту плода в дозі 5 мг / кг.

У щурів виживання нащадків покоління F1 знижувалася в ранньому післяпологовому періоді при дозах, що вводяться під час вагітності та годування груддю, які не викликали материнської токсичності (0,05, 0,15 і 0,5 мг/г). Однак на масу тіла F1, розвиток, поведінку і фертильність лікування фінголімодом не впливало.

Фінголімод виділявся з молоком досліджуваних тварин під час лактації. Фінголімод і його метаболіти проникають через плацентарний бар'єр у вагітних кроликів.



Директор
Підприємства «ФАРМАСІЙНС Україна Інх.» 51 інк

Мельхов П.Б.

Список літератури

1. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*, 2009; 158(5):1173-82.
2. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, et al. FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011; 108(2):751-6.
3. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2010; 33(2):91-101.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):402-15.
5. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, et al. Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50(8):540-4.
6. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007; 323(2):469-75.
7. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 305:70-77.
8. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, et al. Edg8/S1P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci*, 2005; 25(6):1459-1469.
9. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):387-401.
10. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells*, 2007; 25(1):115-124.
11. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*, 2002; 296(5566):346-349.
12. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004; 427(6972):355-360.
13. Miron VE, Schubart A, Antel JP. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci*, 2008; 274(1-2):13-17.

пмс-ФІНГОЛІМОД Product Monograph Page 57 of 64



Директор
 Підприємства "Фармасарінс Україна Інк."
 Мельников П.С.

52

215

14. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, et al. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol*, 2008; 63(1):61-71.
15. Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, et al. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol*, 2005; 25(24):11113-11121.
16. Pham TH, Okada T, Matloubian M, et al. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T-cell egress. *Immunity*, 2008; 28:122-33.
17. Schwab SR, Cyster JG. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol*, 2007; 8(12):1295-301.
18. GILENYA® Product Monograph, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Date of revision: December 19, 2019; Control number: 233920.



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк»

Мельков П.Б.

215

ВАЖЛИВО: БУДЬ ЛАСКА, ПРОЧИТАЙТЕ

ЧАСТИНА III: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОЖИВАЧА

пмс-ФІНГОЛІМОД
Фінголімод капсули
(фінголімоду гідрохлорид)

Представлений листок-вкладиш є частиною III трискладової "Монографії про продукт", опублікованої на момент, коли пмс-ФІНГОЛІМОД був схвалений для продажу в Канаді та розроблений спеціально для споживачів. Листок-вкладиш – це короткий виклад відомостей, тому не надає повної інформації про лікарський засіб пмс-ФІНГОЛІМОД. Якщо у вас є питання щодо препарату, зверніться до лікаря або фармацевта.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО МЕДИКАМЕНТ

Для чого застосовують медикамент:

пмс-ФІНГОЛІМОД застосовується для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою та ремітуючою формою розсіяного склерозу (РС). пмс-ФІНГОЛІМОД, як правило, рекомендується пацієнтам з РС, які не реагували в достатній мірі або не переносять одну чи більше інших терапій для корекції розсіяного склерозу.

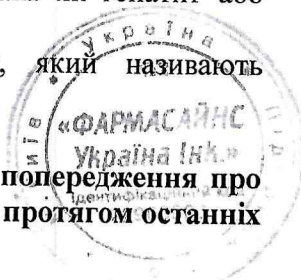
Як діє медикамент:

пмс-ФІНГОЛІМОД не виліковує РС, але допомагає зменшити кількість нападів (рецидивів), що виникають, зменшити запалення в мозку (ураження мозку, виявлені на МРТ-скануваннях), та уповільнити ускладнення фізичних проблем через РС (прогресування інвалідності). пмс-ФІНГОЛІМОД змінює роботу імунної системи організму, зменшуючи здатність лімфоцитів вільно рухатися всередині організму. Це знижує кількість лімфоцитів у крові і перешкоджає їх потраплянню до головного та спинного мозку. Внаслідок цього можливо зменшити запалення та пошкодження нервів, які трапляються під час РС.

Коли не слід використовувати:

Вам не слід приймати пмс-ФІНГОЛІМОД, якщо у Вас:

- існують алергічні реакції (гіперчутливість) до фінголімоду або до будь-яких інших інгредієнтів, перелічених у цій листівці-вкладиші;
- ослаблена (імунокомпрометована) імунна система внаслідок хвороби (синдром імунодефіциту) або терапія лікарськими засобами чи способи лікування, які пригнічують імунну систему: наприклад, лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку або трансплантації кісткового мозку;
- наявна важка активна інфекція або активна хронічна інфекція, така як гепатит або туберкульоз.
- наявна активна форма раку (крім такого типу раку шкіри, який називають базальноклітинним раком).
- наявні важкі захворювання печінки.
- наявний перенесений серцевий напад, стенокардія, інсульт або попередження про можливий інсульт внаслідок певних типів серцевої недостатності протягом останніх 6 місяців.



54
Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Інк."
[Signature]

- наявні деякі види нерегулярного або порушеного серцебиття (аритмія), або у випадку, якщо електрокардіограма (ЕКГ) показує подовження інтервалу QT перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОД .
- застосовуєте або нещодавно використовували ліки для корекції нерегулярного серцебиття, такі, як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол (внаслідок можливого додаткового впливу на порушений ритм серця).

Який терапевтичний інгредієнт входить до складу:

Фінголімоду гідрохлорид

Які допоміжні речовини входять до складу:

Гідроксид амонію, заліза оксид чорний, кальцію фосфат двоосновний безводний, желатин, магнію стеарат, пропіленгліколь, шелакова глазур, титану діоксид та заліза оксид жовтий.

В яких лікарських формах він випускається:

Капсули по 0,5 мг фінголімоду (фінголімоду гідрохлориду)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

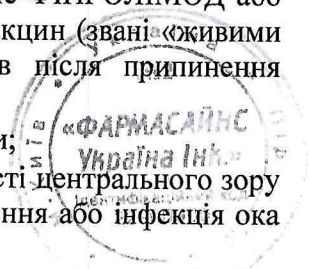
Вакцина проти вітряної віспи

Пацієнти, які не перенесли вітрянку або не отримали вакцину проти вітрянки, піддаються ризику отримати серйозну та небезпечну для життя вітряну віспу під час застосування лікарського засобу пмс-ФІНГОЛІМОД . Зафіксовані дуже рідкісні випадки летальних випадків вітряної віспи серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид на фоні додаткового застосування порівняно тривалого курсу терапії кортикостероїдами.

Якщо ви не захищені від вітряної віспи, ваш лікар може порекомендувати вам отримати вакцину за 1 місяць до початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД .

ПЕРЕД ВИКОРИСТАННЯМ пмс-ФІНГОЛІМОД проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо:

- у вас існують проблеми з серцем, наприклад, високий артеріальний тиск або сильне неліковане апное під час сну;
- ви приймаєте ліки від порушеного серцебиття, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол (див. розділ «Коли не слід використовувати»);
- ви страждаєте від повільного серцебиття або ви вже приймаєте інші лікарські засоби, які уповільнюють серцевий ритм, або ж у вас в анамнезі існують повідомлення про раптову втрату свідомості (непритомність);
- у вас ослаблена імунна система (через захворювання або ліки, що пригнічують імунну систему);
- ви зробили вакцинацію протягом 1 місяця до початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД або плануєте отримати вакцину. Вам не слід отримувати певні типи вакцин (звані «живими аттенуйованими вакцинами») протягом терапії та до 2 місяців після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД ;
- ви ніколи не хворіли на вітрянку або не були щеплені проти вітрянки;
- у вас є або були порушення зору чи інші ознаки набрякості в області центрального зору на задній ділянці ока (стан, відомий як макулярний набряк), запалення або інфекція ока (увеїт).
- у вас діабет. Діабет збільшує ризик виникнення макулярного набряку під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД .
- у вас проблеми з печінкою, пмс-ФІНГОЛІМОД може вплинути на роботу печінки.



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк"

- у вас низький або високий артеріальний тиск. пмс-ФІНГОЛІМОД викликає легке підвищення артеріального тиску.
- у вас високий рівень холестерину або тригліцеридів. пмс-ФІНГОЛІМОД може підвищити рівень холестерину та тригліцеридів у крові.
- у вас проблеми з нирками.
- у вас проблеми з диханням. пмс-ФІНГОЛІМОД має незначний вплив на роботу легенів.
- ви вагітні, припускаєте, що можете завагітніти або намагаєтесь завагітніти.
- ви годуєте грудьми.

Моніторинг: перед початком лікування та періодично під час лікування ваш лікар може порекомендувати пройти кілька тестів, щоб допомогти відстежувати побічні ефекти внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД .

Ці тести включатимуть: аналізи крові (для перевірки кількості лейкоцитів, функцій печінки), огляд очей (для моніторингу набряку макули), перевірка серцевого ритму та артеріального тиску та, можливо, легеневої функції.

Повільне серцебиття та нерегулярне серцебиття

Фінголімоду гідрохлорид призводить до уповільнення серцебиття, особливо протягом першого місяця лікування. Фінголімоду гідрохлорид також може викликати нерегулярне серцебиття, особливо після першої дози. Нерегулярне серцебиття зазвичай нормалізується менше, ніж за один день. Сповільнене серцебиття зазвичай нормалізується протягом одного місяця. Ці порушення серцевого ритму можуть бути більш імовірними у пацієнтів із факторами ризику, такими як захворювання серця, або коли приймаються певні взаємодіючі лікарські засоби. В основному, люди старше 65 років піддаються більшому ризику.

Якщо у вас нерегулярне чи ненормальне серцебиття, або в анамнезі існує раптова втрата свідомості (непритомність), ваш стан може тимчасово погіршитися внаслідок застосування пмс-ФІНГОЛІМОД . Це ж стосується, якщо у вас низька частота серцевих скорочень чи ви приймаєте ліки, які уповільнюють серцебиття.

Якщо ви відчуваєте будь-які симптоми можливого порушення серцевого ритму, такі як запаморочення, серцебиття (відчуття швидкого ритму, стукання, нерегулярної роботи серця), непритомність або судоми в будь-який час під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, вам слід негайно звернутися до лікаря з приводу цього питання.

Оскільки фінголімоду гідрохлорид має побічні ефекти на серце, вам потрібно буде зробити електрокардіограму (ЕКГ), щоб перевірити стан здоров'я перед тим, як почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД . Ваш лікар попросить вас залишитися в клініці чи кабінеті принаймні на 6 годин після прийому першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД з метою перевірки ритму серця та артеріального тиску щогодини та вживання відповідних заходів, якщо пов'язані із серцем наслідки виникають на початку лікування. Другий ЕКГ буде зроблений через 6 годин після прийому першої дози. Залежно від результатів ЕКГ, перевірки артеріального тиску та того, як ви себе почуваєте, можливо, вам знадобиться спостерігатися довше, можливо, протягом ночі, в медичному закладі. Цей же процес спостереження може застосовуватися, якщо ви знову починаєте лікування після перерви від терапії пмс-ФІНГОЛІМОД .

Інфекції

Вплив пмс-ФІНГОЛІМОД на імунну систему вашого організму може знизити здатність боротися з інфекціями, і ви можете легше заразитися інфекцією під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД (і до 2 місяців після припинення прийому). Якщо у вас є інфекція, повідомте про це лікаря, перш ніж приймати пмс-ФІНГОЛІМОД . Будь-яка інфекція, яка у вас вже є, може



Директор
Підприємства "Фармасія Інк"
Місехов М.Б.

погіршитися. Інфекції можуть бути серйозними та іноді небезпечними для життя. Перш ніж почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД, ваш лікар підтвердить, чи є у вас достатньо лейкоцитів у крові. Під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, якщо ви думаете, що у вас наявна інфекція, ви маєте гарячку, відчуваєте, що у вас симптоми грипу, або болить голова з ригідністю шиї, чутливість до світла, нудота та/або запаморочення (це може бути викликано серйозною грибковою інфекцією чи симптомами криптококового менінгіту) – в такому випадку негайно зверніться до лікаря. Якщо ви вважаєте, що ваш РС погіршується (наприклад, слабкість або зміни зору) чи ви помічаєте якісь нові та незвичайні симптоми, поговоріть з лікарем якомога швидше, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного захворювання мозку, викликаного інфекцією, що називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). Застосування інших лікарських препаратів та методів лікування, які пригнічують або змінюють роботу імунної системи, не рекомендується під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД, оскільки може бути додатково збільшений ризик інфікування.

Макулярний набряк

Проблема зі зором, яка називається макулярним набряком, може виникнути під час лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД. Макулярний набряк може викликати ті ж симптоми зору, що й напад РС (неврит зорового нерва), але ви також можете не помітити жодних симптомів. Макулярний набряк, зазвичай, починається в перші 3-4 місяці після початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД. Тому ваш лікар повинен перевірити зір через 3–4 місяці після початку прийому пмс-ФІНГОЛІМОД або будь-якого разу, коли ви помітите зміни зору під час лікування. Ваш ризик виникнення набряку макули може бути збільшеним, якщо у вас діабет, або в вас було запалення ока, яке називається увеїтом. Якщо в вас є або були порушення зору або інші ознаки набряку в зоні центрального зору (макули) на задній частині ока, увеїт або діабет, ваш лікар повинен перевірити зір, перш ніж почати приймати пмс-ФІНГОЛІМОД.

Судоми

Деякі пацієнти мали судомні напади під час прийому фінголімоду гідрохлориду. Невідомо, чи були напади пов'язані з ефектом їх РС, фінголімоду гідрохлориду чи комбінацією обох чинників. Якщо у вас виникли судомні напади під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, потрібно негайно викликати лікаря.

Депресія та суїцидальні ідеї

Як відомо, зустрічаються серед популяції пацієнтів з РС. Пацієнти, їх сім'ї та доглядачі осіб, які отримують лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, повинні спостерігати за цими симптомами. Зверніться до свого медичного працівника **негайно**, якщо виникає якийсь із представлених симптомів.

Інші попередження, про які слід знати:

Вплив пмс-ФІНГОЛІМОД на імунну систему організму може підвищити ризик розвитку лімфоми та інших видів раку, таких як рак шкіри. Повідомлялося про лімфому та рак шкіри, переважно – базальноклітинний рак серед пацієнтів, які отримували фінголімоду гідрохлорид. Якщо у вас вже є родимки або відкриті виразки перед початком лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, зверніть увагу на зміни їх розміру, форми, кольору родимок або загоєння (не загоюються протягом кількох тижнів) після початку лікування. Це можуть бути ознаки раку шкіри, про які слід поговорити з лікарем.

У пацієнтів із РС, які отримували фінголімоду гідрохлорид, повідомлялося про тип раку шкіри, який називають базальноклітинною карциномою (БКК). Під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД ви повинні регулярно перевіряти шкіру на наявність незвичних змін. Симптоми БКК можуть включати шкірні вузлики (наприклад, блискучі перламутрові вузлики), плями або відкриті

ранки, які не загоюються протягом тижнів. Симптоми інших видів раку шкіри можуть включати ненормальний ріст або зміни шкіри, такі як незвичайні родимки, які з часом можуть змінюватися у кольорі, формі або розмірі. Ваш лікар також регулярно проводитиме обстеження шкіри під час лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.

Вам слід обмежити вплив сонця та ультрафіолетових променів, одягаючи відповідний захисний одяг та регулярно наносячи сонцезахисний крем із високим ступенем захисту від ультрафіолетових променів.

Після припинення лікування симптоми РС можуть повернутися і погіршитися порівняно зі станом до початку та під час лікування. Повідомте лікаря, якщо у вас спостерігається погіршення симптомів РС після припинення прийому пмс-ФІНГОЛІМОД.

Люди похилого віку (старше 65 років)

Фінголімоду гідрохлорид вивчався серед дуже незначного числа пацієнтів з РС старше 65 років. Лікування за допомогою пмс-ФІНГОЛІМОД вимагає додаткової обережності у пацієнтів літнього віку через велику ймовірність виникнення інших медичних проблем додатково до РС.

Діти та підлітки (до 18 років)

пмс-ФІНГОЛІМОД не слід застосовувати дітям та підліткам.

Вагітність і годування груддю

Перш ніж розпочати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД, ваш лікар може попросити вас зробити тест на вагітність, щоб переконатися, що ви не вагітні

Ви повинні уникати можливості завагітніти під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД та протягом двох місяців після припинення прийому через ризик заподіяти шкоди вашій ненародженій дитині. Поговоріть зі своїм лікарем про пов'язаний з цим ризик та про надійні методи контрацепції, які необхідно використовувати під час лікування та протягом 2 місяців після припинення лікування.

Якщо ви завагітніли під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, негайно повідомте про це лікаря. Ви та ваш лікар вирішите, що найкраще для вас та вашої дитини. Якщо пацієнтка завагітніла під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, лікарям та пацієнтам рекомендується повідомляти про будь-які результати вагітності за телефоном 1-888-550-6060.

Не слід годувати грудьми під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД. пмс-ФІНГОЛІМОД може переходити в грудне молоко і є ризик виникнення серйозних побічних ефектів для дитини внаслідок годування грудьми.

Керування автомобілем та керування машинами

Після першої дози пмс-ФІНГОЛІМОД вам потрібно буде перебувати в кабінеті лікаря або клініці принаймні 6 годин, щоб перевірити серцебиття. Лікарський засіб може вплинути на вашу здатність керувати автомобілем та машинами протягом та, можливо, після цього періоду.

ВЗАЄМОДІЯ З ЦИМ МЕДИКАМЕНТОМ

Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали якийсь із наведених нижче лікарських засобів:

Медикаменти для корекції серцевих проблем або підвищеного артеріального тиску,

Лікарські засоби від нерегулярного серцебиття, такі як хінідин, дизопірамід, аміодарон або соталол. (див. розділ «Коли не слід використовувати»)

Медикаменти, що уповільнюють серцебиття, такі як атенолол або метопролол (звані бета-блокатори), такі як верапаміл або ділтіазем (звані блокаторами кальцієвих каналів) або дигоксин.

Директор
Підприємства "Олександрія Україна Ін"

Власник П.Б.

Ліки, які пригнічують або модулюють імунну систему, включаючи інші препарати, що застосовуються для лікування РС (бета-інтерферон, глатирамеру ацетат, наталізумаб, мітоксантрон, диметилфумарат, терифлуномід, алемтузумаб або кортикостероїди) або лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку. пмс-ФІНГОЛІМОД не слід починати використовувати, якщо ви приймаєте ці медикаменти. пмс-ФІНГОЛІМОД, як правило, можна починати негайно після припинення застосування бета-інтерферону, глатирамеру ацетату або диметилфумарату за умови, що імунні ефекти від цих методів терапії усунені. Якщо ви переходите на пмс-ФІНГОЛІМОД з інших методів, що змінюють захворювання на РС (перераховані вище), ваш медичний працівник може захотіти почекати кілька місяців, щоб зменшити можливий додатковий ефект на імунну систему та потенціал для збільшення ризику серйозних інфекцій. Однак починати лікування пмс-ФІНГОЛІМОД після алемтузумабу не рекомендується.

Коли кортикостероїди протягом кількох днів використовувались для лікування рецидивів у дослідженнях розсіяного склерозу за допомогою пмс-ФІНГОЛІМОД, це не призвело до збільшення інфекцій. Однак, оскільки існує потенціал підвищеного ризику інфікування, рекомендується додаткова обережність при застосуванні кортикостероїдів.

- **Вакцини.** Якщо вам потрібно отримати вакцину, спочатку зверніться до лікаря. Протягом лікування та до 2 місяців після припинення лікування препаратом пмс-ФІНГОЛІМОД введення деяких вакцин, що містять живий вірус (живі ослаблені вакцини), може призвести до інфекції, якої вакцинація повинна була б запобігти, а інші вакцини можуть не працювати досить добре, щоб захистити вас.
- **Противірибкові препарати** (наприклад, кетоконазол).
- **Антибіотики** (наприклад, еритроміцин).
- **Медикаменти для лікування ВІЛ-інфекції.**
- **Лікарські засоби проти астми.**

НАЛЕЖНЕ ВИКОРИСТАННЯ ДАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Завжди приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД саме так, як вам порекомендував лікар.

Звичайна доза для дорослих:

Доза становить одну капсулу на добу (0,5 мг фінголімоду), що приймається перорально (через рот).

Приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД 1 раз на день, в один і той же час щодня, запиваючи по половині склянки води. пмс-ФІНГОЛІМОД можна приймати з їжею або без неї.

Не припиняйте застосовувати пмс-ФІНГОЛІМОД або не змінюйте дозу без попередньої консультації лікарем.

Завжди приймайте пмс-ФІНГОЛІМОД саме так, як вам порекомендував лікар.

пмс-ФІНГОЛІМОД залишатиметься у вашому організмі до 2 місяців після того, як ви припините його застосовувати, тому побічні ефекти, описані в цій листівці-вкладиші, все ж можуть проявлятися протягом зазначеного часу.

Передозування:

Якщо ви думаєте, що ви вжили занадто багато пмс-ФІНГОЛІМОД, негайно зверніться до лікаря, лікарні швидкої допомоги або регіонального центру контролю за отруєннями, навіть якщо симптоми відсутні.



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк" 59
Меленко П.Б.

Пропущена доза:

Якщо ви забули застосувати дозу, прийміть наступну дозу згідно запланованого режиму. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо ви пропустили дозу в один день протягом перших 2 тижнів або ви припинили прийом пмс-ФІНГОЛІМОД більше, ніж на 7 днів протягом 3-го та 4-го тижнів лікування, негайно зверніться до лікаря. Ваш лікар може вирішити проводити спостереження за вами під час прийому наступної дози.

Якщо ви знову почнете приймати пмс-ФІНГОЛІМОД після припинення на 2 тижні або більше, ви знову почнете приймати пмс-ФІНГОЛІМОД у кабінеті або клініці лікаря. Не відновлюйте самостійно лікування пмс-ФІНГОЛІМОД після припинення його застосування терміном більше двох тижнів без попереднього звернення до лікаря.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТА ДІЇ ЩОДО НИХ

Як і стосовно всіх лікарських засобів, серед пацієнтів, які отримують пмс-ФІНГОЛІМОД, можуть спостерігатися побічні реакції, хоча їх зазнають далеко не всі.

Дуже часті побічні ефекти (виникають більше ніж у 1 на 10 пацієнтів):

- Респіраторна вірусна інфекція
- Головний біль
- Діарея
- Біль у спині
- Кашель

Часті побічні ефекти (виникають від 1 до 10 осіб на кожні 100 пацієнтів):

- Синусит
- Грибкові інфекції, що вражають шкіру, нігті або волосся
- Запаморочення
- Мігрень
- Слабкість
- Легке підвищення артеріального тиску
- Шкірні висипання
- Випадання волосся
- Свербіж шкіри
- Втрата ваги
- Помутніння зору
- Задишка
- Поколювання або заніміння
- Депресія
- Біль в очах

Нечасті побічні ефекти (виникають від 1 до 10 осіб на кожні 1000 пацієнтів):

- Пригнічений настрій.

Невідома частота:

- Алергічні реакції, включаючи симптоми висипу або сверблячки, набряк губ, язика або обличчя, які швидше за все, виникають у день початку лікування пмс-ФІНГОЛІМОД.
- Рідкісне захворювання головного мозку, спричинене інфекцією, що називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). Симптоми ПМЛ можуть бути подібними до РС (наприклад, слабкість або зміни зору).
- Нудота.
- Біль у м'язах.

Директор
Підприємства "Фазіс Україна Інк"

Маслов П.Б.

- Біль у суглобах.

Якщо будь-який з цих побічних ефектів сильно впливає на вас, повідомте про це лікаря.

Якщо ви помітили будь-які інші побічні ефекти, не зазначені в цій листівці, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

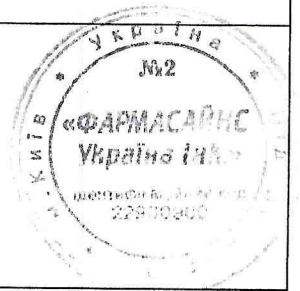
СЕРЬОЗНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ТА ЩО З ЦИМ РОБИТИ

Симптом/ефект	Повідомте вашого лікаря		Припиніть застосовувати лікарський засіб і негайно зверніться за медичною допомогою
	Лише при серйозному стані	У будь-якому випадку	
Часті			
Симптоми бронхіту, такі як кашель з мокротою, біль у грудях, лихоманка		✓	
Симптоми гастроентериту, такі як блювота, нудота, діарея, лихоманка		✓	
Симптоми оперізуючого лишаю (або оперізуючий герпес), такі як поява пухирів, печіння, свербіж або біль на шкірі, як правило, на верхній частині тіла або обличчі. Іншими симптомами можуть бути лихоманка з подальшим занімінням, свербінням або червоними плямами з сильним болем		✓	
Симптоми уповільненого серцебиття (брадикардія), такі як відчуття запаморочення, втоми, відчуття власного серцебиття, зниження артеріального тиску		✓	
Симптоми різновиду раку шкіри, який називають базальноклітинною карциномою, що часто виявляється перламутровим вузликом, хоча він може приймати й інші форми		✓	
Симптоми низького рівня лейкоцитів, такі як лихоманка, біль у горлі або виразки у роті внаслідок інфекції		✓	
Нечасті			
Симптоми пневмонії, такі як лихоманка, кашель, утруднене дихання		✓	
Симптоми макулярного набряку (набряк в області		✓	



Директор
Підприємства "ФармаСанс Україна Інк"
У.Григор'єв П.Б.

центрального зору сітківки на задній частині ока), такі як тіні або сліпа пляма в центрі зору, помутніння зору, проблеми із баченням кольорів або дрібних деталей			
Розлад печінки (симптоми включають нудоту або блювання, втрату апетиту, набряк та / або біль у животі, відчуття втоми, свербіж, пожовтіння шкіри чи очей, темна сеча)		✓	
Ускладнене дихання		✓	
Меланома – тип раку шкіри, який, зазвичай, розвивається з незвичної родимки. Нові родимки або родимки, які з часом можуть змінюватися в розмірах, формі, висоті або кольорі, також можуть бути ознаками меланоми. Родимки можуть свербіти, кровоточити або утворювати виразки.		✓	
Судоми, припадки			✓
Рідкі			
Інсульт (симптоми включають слабкість та / або втрату відчуття кінцівок чи обличчя, ускладнення мовлення, незграбність, зниження зору)			✓
Розлади периферичних артерій (симптоми включають холод, хворобливість, зміну забарвлення кінцівки, пальців рук або ніг)			✓
Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) (симптоми можуть включати раптовий сильний головний біль, нудоту або блювання, сплутаність свідомості, сонливість, зміну особистості, параліч, ненормальну мову, судоми та зміни зору)			✓
Рак лімфатичної системи (лімфома) (симптоми можуть включати безболісний набряк лімфатичного вузла, набряклі мигдалини, лихоманку, озноб, нічний піт, відчуття втоми, свербіж, незрозумілу втрату ваги, втрату апетиту, постійний		✓	



Директор
 Підприємства "Фармасарнс Україна ІЧК"
 Миславський С.Б.

кашель / утруднення дихання або неможливість дихати, головний біль)			
Дуже рідкі			
Пухлина, пов'язана з зараженням вірусом герпесу людини 8, що називається саркомою Капоші (симптоми можуть включати пурпурові, червоні або коричневі плями або пухлини, як правило, на шкірі ніг або обличчя)		✓	
Окремі випадки			
Тимчасове, але серйозне порушення серцебиття			✓
Криптококові інфекції (тип грибкової інфекції), включаючи менінгіт з такими симптомами, як головний біль із ригідною шиєю, чутливість до світла, нудота та / або сплутаність свідомості		✓	
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), рідкісна інфекція мозку (симптоми можуть включати слабкість одної половини вашого тіла, проблеми з мисленням або зміни зору)		✓	
Повернення активності захворювання після припинення лікування (погіршення симптомів РС порівняно зі станом до та під час лікування)		✓	

Це не повний перелік побічних ефектів. Про будь-які несподівані ефекти під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД зверніться до лікаря або фармацевта.

ЯК ЗБЕРІГАТИ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

- Не використовуйте пмс-ФІНГОЛІМОД після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.
- Зберігати при температурі від 15 до 25 ° C і захищати від вологи.
- Зберігати в оригінальній упаковці, захищати від вологи.
- Зберігайте в недоступному для дітей місці.

Повідомлення про побічні ефекти

Ви можете повідомляти про будь-які підозри на побічні ефекти, пов'язані із вживанням медичних препаратів, до суворо-регуляторного органу Health Canada:

- Відвідайте веб-сторінку для формування звіту про побічні реакції (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) для отримання інформації про те, як відзвітувати онлайн, поштою або



Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Ін"
Міхасько П.С.

факсом; або

- Зателефонуйте за безкоштовним номером 1-866-234-2345.

ПРИМІТКА. Зверніться до Вашого лікаря, якщо вам потрібна інформація про те, як управляти своїми побічними ефектами. Канадська програма нагляду не надає медичної консультації.

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ

Якщо ви хочете отримати додаткову інформацію про пмс-ФІНГОЛІМОД :

- Проконсультуйтеся зі своїм медичним працівником
- Знайдіть повну монографію продукту, підготовлену для медичних працівників, і включаючи цю інформацію щодо споживачів, відвідавши веб-сайт Health Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>); веб-сайт виробника (www.pharmascience.com) або зателефонувавши спонсору Фармасайнс Інк. за номером 1-888-550-6060.

Якщо пацієнтка завагітніла під час прийому пмс-ФІНГОЛІМОД, лікарям та пацієнтам рекомендується повідомляти про будь-які результати вагітності за телефоном 1-888-550-6060.

Цю листівку-вкладиш підготували:
 Фармасайнс Інк.
 Монреаль, Канада
 H4P 2T4
www.pharmascience.com
 Останнє оновлення:



64

Директор
 Підприємства "Фармасайнс Україна Інк."
 Ірина І. П.

2001

ІНСТРУКЦІЯ ПРО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ВИКЛАДЕНА МОВОЮ ОРИГІНАЛУ (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань **пмс-ФІНГОЛІМОД, капсули по 0,5 мг**

До реєстраційного посвідчення

№ _____

від _____

IMPORTANT: PLEASE READ

PART III: CONSUMER INFORMATION

Pr pms-FINGOLIMOD
Fingolimod Capsules (as fingolimod hydrochloride)

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when pms-FINGOLIMOD was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about pms-FINGOLIMOD. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

pms-FINGOLIMOD is used to treat adult patients with the relapsing and remitting form of multiple sclerosis (MS).

pms-FINGOLIMOD is generally recommended for MS patients who have not responded well to, or cannot tolerate one or more of the other therapies for multiple sclerosis.

What it does:

pms-FINGOLIMOD does not cure MS, but it helps to reduce the number of attacks (relapses) that occur, reduce inflammation in the brain (brain lesions identified seen on MRI scans), and slow the build-up of physical problems due to MS (disability progression).

pms-FINGOLIMOD changes how the body's immune system works by decreasing the ability of lymphocytes to move freely within the body. This lowers the number of lymphocytes in the blood and prevents them from reaching the brain and spinal cord. This may reduce the inflammation and nerve damage that happens in MS.

When it should not be used:

You should not take pms-FINGOLIMOD if you:

- are allergic (hypersensitive) to fingolimod or to any of the other ingredients listed in this leaflet.

- immune system is weakened (immunocompromised) due to disease (immunodeficiency syndrome) or medicines or treatments that suppress the immune system, such as medicines used to treat cancer or bone marrow transplantation.
- have a severe active infection or an active chronic infection such as hepatitis or tuberculosis.
- have an active cancer (except for a type of skin cancer called basal cell carcinoma).
- have severe liver disease.
- have had a heart attack, angina, stroke or warning of a stroke or certain types of heart failure in the last 6 months.
- have certain types of irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia), or your electrocardiogram (ECG) shows prolonged QT interval before starting pms-FINGOLIMOD.
- are taking or have recently taken medicine for irregular heartbeat such as quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol (due to a possible added effect on irregular heartbeat).

What the medicinal ingredient is:

Fingolimod Hydrochloride

What the non-medicinal ingredients are:

Ammonium Hydroxide, Black Iron Oxide, Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous, Gelatin, Magnesium Stearate, Propylene Glycol, Shellac Glaze, Titanium Dioxide, and Yellow Iron Oxide.

What dosage forms it comes in:

Capsules: 0.5 mg of fingolimod (as fingolimod hydrochloride)



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк."
Мельник П.Б.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Chickenpox Vaccine

Patients who have not had chickenpox or have not had the chickenpox vaccine are at risk of having a serious and life-threatening chickenpox infection during treatment with pms-FINGOLIMOD. There have been very rare fatal cases of chickenpox infection reported in patients treated with fingolimod hydrochloride, who also received a relatively long course of corticosteroid therapy.

If you are not protected against chickenpox, your doctor may recommend that you receive the chickenpox vaccine 1 month before starting treatment with pms-FINGOLIMOD.

BEFORE you use pms-FINGOLIMOD talk to your doctor or pharmacist if:

- you have heart problems, such as **high blood pressure or severe untreated sleep apnea.**
- you are taking medicines for an **irregular heartbeat** such as quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol (see "When it should not be used").
- you suffer from **slow heart rate, you are already taking other medicines that slow your heart rate, or you have a history of sudden loss of consciousness (fainting).**
- you have a weakened immune system (due to a disease or medicines that suppress the immune system).
- you have been vaccinated within 1 month before you start taking pms-FINGOLIMOD or you plan to receive a vaccine. You should not receive certain types of vaccines (called "live attenuated vaccines") during and for up to 2 months after treatment with pms-FINGOLIMOD.
- you have never had chickenpox or have not been vaccinated for chickenpox.
- you have or have had visual disturbances or other signs of swelling in the central vision area at the back of the eye (a condition known as macular edema), inflammation or infection of the eye (uveitis).
- you have diabetes. Diabetes increases the risk of having macular edema during pms-FINGOLIMOD treatment.
- you have liver problems. pms-FINGOLIMOD may affect your liver function.
- you have low or high blood pressure. pms-FINGOLIMOD causes a mild increase in blood pressure.
- you have high cholesterol or triglyceride levels. pms-FINGOLIMOD may increase blood levels of cholesterol and triglycerides.

- you have kidney problems.
- you have breathing problems. pms-FINGOLIMOD has a slight effect on lung function.
- you are pregnant, think you may be pregnant or are trying to become pregnant.
- you are breast-feeding.

Monitoring: Before you start treatment and periodically during treatment, your doctor may want you to undergo several tests to help monitor side-effects of pms-FINGOLIMOD. These will include: blood tests (to check your white blood cell counts, liver function), eye examination (to monitor for macular edema), checks of your heart rhythm and blood pressure, and possibly lung function.

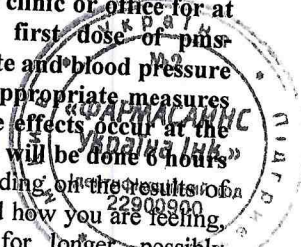
Slow heart rate and irregular heart beat

Fingolimod hydrochloride causes the heart rate to slow down, especially during the first month of treatment. Fingolimod hydrochloride can also cause an irregular heartbeat, especially after the first dose. Irregular heartbeat usually returns to normal in less than one day. Slow heart rate usually returns to normal within one month. These heart rhythm disturbances may be more likely in patients with risk factors, such as heart disease, or when certain interacting drugs are taken. In general, people more than 65 years of age are at higher risk.

If you have an irregular or abnormal heartbeat or a history of sudden loss of consciousness (fainting), your condition may worsen temporarily with pms-FINGOLIMOD. The same applies if you have a slow heart rate or if you are taking medicines which slow the heartbeat.

If you experience any symptoms of a possible heart rhythm disturbance, such as dizziness, palpitations (sensation of rapid, pounding, or irregular heart beat), fainting, or seizures, at any time during treatment with pms-FINGOLIMOD, you should seek immediate medical attention.

Because fingolimod hydrochloride has side effects on the heart, you will be required to have an electrocardiogram (ECG) to check the health of your heart before you start pms-FINGOLIMOD. Your doctor will ask you to stay in the clinic or office for at least 6 hours after taking the first dose of pms-FINGOLIMOD, so your heart rate and blood pressure can be checked each hour and appropriate measures can be taken if heart-related side effects occur at the start of treatment. A second ECG will be done 6 hours after taking the first dose. Depending on the results of the ECG, blood pressure checks and how you are feeling, you may need to be observed for longer, possibly overnight, in a health care facility. The same observation process may apply if you are starting treatment again after a break from pms-FINGOLIMOD therapy.



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна"
Мельник П.Б.

Infections

The effects of pms-FINGOLIMOD on your body's immune system may reduce your body's ability to fight infections and you may get infections more easily while you are taking pms-FINGOLIMOD (and for up to 2 months after you stop taking it). If you have an infection, tell your doctor before you take pms-FINGOLIMOD. Any infection that you already have may get worse. Infections could be serious and sometimes life-threatening. Before you start taking pms-FINGOLIMOD, your doctor will confirm whether you have enough white blood cells in your blood. **During your treatment** with pms-FINGOLIMOD, if you think you have an infection, have fever, feel like you have the flu, or have a headache with a stiff neck, sensitivity to light, nausea, and/or confusion (these may be caused by a serious fungal infection and may be symptoms of cryptococcal meningitis), contact your doctor right away. If you believe your MS is getting worse (e.g., weakness or visual changes) or if you notice any new or unusual symptoms, talk to your doctor as soon as possible, because these may be the symptoms of a rare brain disorder caused by infection and called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

The use of other medications and treatments that suppress or change how the immune system works is not recommended during treatment with pms-FINGOLIMOD because the risk of infections can be increased further.

Macular edema

A problem with your vision, called macular edema, can occur during treatment with pms-FINGOLIMOD. Macular edema can cause some of the same vision symptoms as an MS attack (optic neuritis), but you also may not notice any symptoms. Macular edema usually starts in the first 3 to 4 months after you start taking pms-FINGOLIMOD. Your doctor should therefore test your vision 3 to 4 months after you start taking pms-FINGOLIMOD, or any time you notice vision changes during treatment.

Your risk of macular edema may be higher if you have diabetes, or have had an inflammation of your eye called uveitis. If you have or have had swelling in the central vision area (macula) at the back of the eye, uveitis or diabetes, your doctor should test your vision before you start taking pms-FINGOLIMOD.

Seizures

Some patients have had seizures while taking fingolimod hydrochloride. It is not known whether the seizures were related to the effects of their MS, fingolimod hydrochloride, or to a combination of both. If you have a seizure while taking pms-FINGOLIMOD, you should call your doctor right away.

Depression and suicidal ideation

Are known to occur in the MS population. Patients, families and caregivers of patients being treated with pms-FINGOLIMOD should watch for these symptoms. Contact your health care professional **right away** if any of these symptoms occur.

Other warnings you should know about:

The effects of pms-FINGOLIMOD on the body's immune system may increase the risk of developing lymphoma and other cancers such as skin cancer. Lymphoma and skin cancer, mostly basal cell carcinoma, have been reported in patients treated with fingolimod hydrochloride.

If you already have moles or open sores before starting treatment with pms-FINGOLIMOD, pay attention for changes in the size, shape or color of moles or the healing of open sores (not healing within weeks) after you start treatment. These may be signs of skin cancer that you should talk to your doctor about.

A type of skin cancer called basal cell carcinoma (BCC) has been reported in MS patients treated with fingolimod hydrochloride. During treatment with pms-FINGOLIMOD you should check your skin regularly for unusual changes. Symptoms of BCC may include skin nodules (e.g., shiny pearly nodules), patches or open sores that do not heal within weeks. Symptoms of other skin cancers may include abnormal growth or changes of skin, such as unusual moles, that may change in color, shape or size over time. Your doctor will also do regular skin examinations during your treatment with pms-FINGOLIMOD.

You should limit your exposure to the sun and UV rays by wearing appropriate protective clothing and regularly applying sunscreen with a high degree of UV protection. After pms-FINGOLIMOD treatment is stopped, symptoms of MS can return and may become worse compared to before or during treatment. Tell your doctor if you have worsening of MS symptoms after stopping pms-FINGOLIMOD.

Older people (over 65 years old)

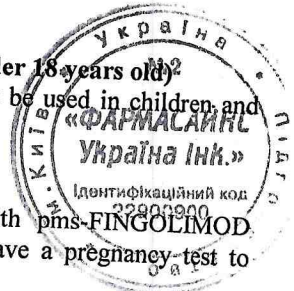
Fingolimod hydrochloride was studied in very few MS patients over 65 years old. Treatment with pms-FINGOLIMOD requires extra caution in older patients due to the greater likelihood of having other medical problems in addition to MS.

Children and adolescents (under 18 years old)

pms-FINGOLIMOD should not be used in children and adolescents.

Pregnancy and breast-feeding

Before you start treatment with pms-FINGOLIMOD, your doctor may ask you to have a pregnancy test to ensure that you are not pregnant.



Директор
Підприємства "ФармаСінт Україна Інк"
Мельник П.Б.

2004

You should avoid becoming pregnant while taking pms-FINGOLIMOD and in the two months after you stop taking it because of the risk of harming your unborn child. Talk with your doctor about the associated risk and about reliable methods of birth control that you must use during treatment and for 2 months after you stop treatment.

If you do become pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, tell your doctor right away. You and your doctor will decide what is best for you and your baby. If a patient becomes pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, physicians and patients are encouraged to report any pregnancy outcomes by calling 1-888-550-6060.

You should not breast-feed while you are taking pms-FINGOLIMOD. pms-FINGOLIMOD can pass into breast milk and there is a risk of serious side effects for a breast-fed baby.

Driving and using machines

After the first dose of pms-FINGOLIMOD, you will need to stay at the doctor's office or clinic for at least 6 hours to have your heart rate checked. Your ability to drive and use machines may be affected during and potentially after this period.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

Tell your doctor if you are taking or have recently taken any of the following medicines:

- **Medicines for heart problems or high blood pressure.**
- **Medicines for an irregular heartbeat** such as, quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol. (see "When it should not be used")
- **Medicines that slow down heartbeat** such as atenolol or metoprolol (called beta-blockers), such as verapamil, or diltiazem (called calcium channel blockers) or digoxin.
- **Medicines that suppress or modulate the immune system including other medicines used to treat MS** (beta-interferon, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, dimethyl fumarate, teriflunomide, alemtuzumab or corticosteroids) or **medicines used to treat cancer.** Pms-FINGOLIMOD should not be started while you are on these medications. pms-FINGOLIMOD can usually be started immediately after stopping beta interferon, glatiramer acetate or dimethyl fumarate provided that immune effects from these therapies have resolved. If switching to pms-FINGOLIMOD from other disease modifying treatments for MS (listed above), your health care provider may want to wait for several months to reduce the possible added effect on the immune system and potential for increased risk of serious infections. However, starting treatment with pms-FINGOLIMOD after alemtuzumab is not recommended.

When corticosteroids were used for a few days to treat relapses in the multiple sclerosis studies with pms-FINGOLIMOD this did not result in increased infections. However, because there is the potential for increased risk of infection, extra caution is recommended if corticosteroids are used.

- **Vaccines.** If you need to receive a vaccine, seek your doctor's advice first. During and for up to 2 months after stopping treatment with pms-FINGOLIMOD, administration of some vaccines containing live virus (live attenuated vaccines) may result in the infection that the vaccination should prevent, while other vaccines may not work well enough to protect you.
- **Antifungal drugs** (such as ketoconazole).
- **Antibiotics** (such as erythromycin).
- **Drugs to treat HIV infection.**
- **Asthma drugs.**

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Always take pms-FINGOLIMOD exactly as your doctor has told you.

Usual adult dose:

The dose is one capsule per day (0.5 mg of fingolimod) taken orally (by mouth).

Take pms-FINGOLIMOD once a day, at the same time each day with half a glass of water. pms-FINGOLIMOD can be taken with or without food.

Do not stop taking pms-FINGOLIMOD or change your dose without talking with your doctor.

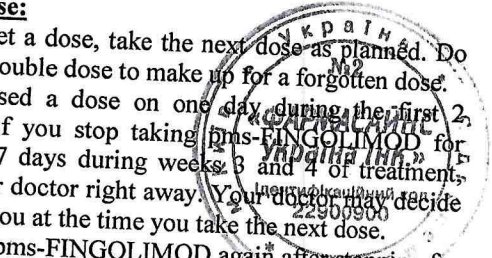
pms-FINGOLIMOD will stay in your body for up to 2 months after you stop taking it, the side effects described in this leaflet may still occur during that time.

Overdose:

If you think you have taken too much pms-FINGOLIMOD, contact your healthcare professional, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

If you forget a dose, take the next dose as planned. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. If you missed a dose on one day during the first 2 weeks, or if you stop taking pms-FINGOLIMOD for more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment, contact your doctor right away. Your doctor may decide to observe you at the time you take the next dose. If you start pms-FINGOLIMOD again after stopping for 2 weeks or more, you will start taking pms-FINGOLIMOD again in your doctor's office or clinic. Do not restart pms-FINGOLIMOD after stopping it for more than two weeks without seeking advice from your doctor.



Handwritten signature and official stamp of the Director of the Ministry of Health of Ukraine, with text: "Директор Підприємства 'Фармація України Інк' Мельник П.С."

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

As with all medicines, patients treated with pms-FINGOLIMOD may experience side effects, although not everybody gets them.

Very common side effects (affect more than 1 in 10 patients):

- Flu virus infection
- Headache
- Diarrhea
- Back pain
- Cough

Common side effects (affect between 1 and 10 in every 100 patients):

- Sinusitis
- Fungal infections affecting skin, nails or hair
- Dizziness
- Migraine
- Weakness
- Mild increase in blood pressure
- Skin rash
- Hair loss
- Itchy skin
- Weight loss
- Blurred vision
- Breathlessness
- Tingling or numbness
- Depression
- Eye pain

Uncommon side effects (affect between 1 and 10 in every 1,000 patients):

- Depressed mood

Frequency not known:

- Allergic reactions, including symptoms of rash or itchy hives, swelling of lips, tongue or face, which are more likely to occur on the day you start pms-FINGOLIMOD treatment.
- A rare brain disorder caused by infection and called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The symptoms of PML may be similar to MS (e.g., weakness or visual changes).
- Nausea.
- Muscle pain.
- Joint pain.

If any of these side effects affects you severely, tell your doctor. If you notice any other side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
Common			
Symptoms of bronchitis such as cough with phlegm, chest pain, fever		✓	
Symptoms of gastroenteritis such as vomiting, nausea, diarrhea, fever		✓	
Symptoms of shingles (or herpes zoster) such as blisters, burning, itching or pain of the skin, typically on the upper body or the face. Other symptoms may be fever followed by numbness, itching or red patches with severe pain		✓	
Symptoms of slow heartbeat (bradycardia) such as feeling dizzy, tired, awareness of own heartbeat, decrease in blood pressure		✓	
Symptoms of a type of skin cancer called basal cell carcinoma (BCC), which often appears as a pearly nodule, though it can also take other forms		✓	
Symptoms of low level of white blood cells such as fever, sore throat or mouth ulcers due to infections		✓	
Uncommon			
Symptoms of pneumonia such as fever, cough, difficulty breathing		✓	
Symptoms of macular edema (swelling in the central vision area of the retina at the back of the eye) such as shadows or blind spot in the center of the vision, blurred vision, problems seeing colors or fine details			



Директор
 Підприємства "Фармація Україна Інк"
 [Signature]

Liver disorder (symptoms include feeling nauseous or throwing up, loss of appetite, swelling and/or pain in the abdomen, feeling tired, itching, yellowing of the skin or eyes, dark urine)		✓	
Trouble breathing		✓	
Melanoma, a type of skin cancer that usually develops from an unusual mole. New moles or moles that may change in size, shape, height or colour over time as well, may be signs of melanoma. The moles may itch, bleed or form a sore.		✓	
Convulsions, fits			✓
Rare			
Stroke (symptoms include weakness and/or loss of feeling of limbs or face, difficulty speaking, clumsiness, vision loss)			✓
Peripheral artery disease (symptoms include cold, painful, discolored limb, fingers or toes)			✓
Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (symptoms may include sudden severe headache, feeling nauseous or throwing up, confusion, drowsiness, personality change, paralysis, abnormal speech, convulsions and vision changes)			✓
Cancer of the lymphatic system (lymphoma) (symptoms may include painless swelling of lymph node, swollen tonsils, fever, chills, night sweats, feeling tired, itching, unexplained weight loss, loss of appetite, persistent coughing/difficulty breathing or not being able to breathe, and headache)		✓	

Very Rare			
Tumour related to infection with human herpes virus 8 called Kaposi's sarcoma (symptoms may include purple, red or brown blotches or tumours, usually on the skin of the legs or face)		✓	
Isolated Cases			
Temporary but serious abnormal heart beat			✓
Cryptococcal infections (a type of fungal infection), including meningitis with symptoms such as headache with a stiff neck, sensitivity to light, feeling nauseous and/or confusion		✓	
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a rare brain infection (symptoms may include weakness on one side of your body, problems thinking, or vision changes)		✓	
Return of disease activity after stopping treatment (worsening of symptoms of MS compared to before and during treatment)		✓	

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking pms-FINGOLIMOD, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

- Do not use pms-FINGOLIMOD after the expiry date shown on the box.
- Store at 15 to 25°C and protect from moisture.
- Store in the original package, protect from moisture.
- Keep out of the reach and sight of children.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Директор
Підприємства "Фармасайт Україна Інк"
Мельник

MORE INFORMATION

If you want more information about pms-FINGOLIMOD:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph, that is prepared for health professionals and includes this Consumer Information by visiting the Health Canada website (<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>); the manufacturer's website (www.pharmascience.com), or by calling the sponsor, Pharmascience Inc. at, 1-888-550-6060.

If a patient becomes pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, physicians and patients are encouraged to report any pregnancy outcomes by calling 1-888-550-6060.

This leaflet was prepared by:

Pharmascience Inc.

Montréal, Canada


H4P 2T4

www.pharmascience.com

Last revised:



Директор
 Підприємства "Фармаса Україна Інк"
 Машков П.Б.



200

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
Pr pms-FINGOLIMOD

Gélules de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie qui a été publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de pms-FINGOLIMOD, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent document n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur pms-FINGOLIMOD. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

pms-FINGOLIMOD est utilisé pour le traitement des adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) rémittente. pms-FINGOLIMOD est généralement recommandé pour les patients atteints de SEP qui ne répondent pas de manière satisfaisante à au moins un des autres traitements contre la SEP ou ne les tolèrent pas.

Effets du médicament :

pms-FINGOLIMOD ne guérit pas la SEP, mais il aide à réduire la fréquence des poussées de la maladie ainsi que l'inflammation cérébrale (lésions cérébrales décelées lors des examens d'imagerie par résonance magnétique [IRM]). Il permet également de ralentir l'apparition de problèmes physiques causés par la SEP (évolution de l'invalidité).

pms-FINGOLIMOD modifie la façon dont agit votre système immunitaire en réduisant la capacité des lymphocytes de se déplacer librement dans le corps, ce qui fait baisser le nombre de lymphocytes dans le sang et empêche ces derniers d'atteindre le cerveau et la moelle épinière. Cette action pourrait réduire l'inflammation et les lésions nerveuses attribuables à la SEP.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre pms-FINGOLIMOD si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au fingolimod ou à n'importe quel autre ingrédient de pms-FINGOLIMOD présenté dans le présent feuillet;
- avez un système immunitaire est affaibli (immunodéprimé) en raison d'une maladie (syndrome d'immunodéficience) ou d'un traitement médicamenteux ou autre qui supprime la fonction immunitaire, comme un traitement anticancéreux ou une greffe de moelle osseuse;
- êtes atteint(e) d'une infection évolutive grave ou chronique comme l'hépatite ou la tuberculose;
- êtes atteint(e) d'un cancer évolutif (sauf s'il s'agit d'une forme de cancer de la peau appelée *carcinome basocellulaire*).
- êtes atteint(e) d'une grave maladie du foie.
- avez eu, au cours des 6 derniers mois, l'un des troubles suivants : crise cardiaque, angine, AVC ou signes d'AVC, ou certains types d'insuffisance cardiaque.
- présentez certains types d'arythmie (battements cardiaques anormaux ou irréguliers), ou si l'électrocardiogramme (ECG) effectué avant le traitement par pms-FINGOLIMOD révèle une anomalie appelée *allongement de l'intervalle QT*.
- prenez ou avez pris récemment un médicament pour régulariser vos battements cardiaques tels que quinidine, disopyramide, amiodarone ou sotalol (vu le risque d'effets additifs sur les battements cardiaques irréguliers).

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de fingolimod

Ingrédients non médicamenteux :

Dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer jaune, phosphate de calcium dibasique, propylène glycol et stéarate de magnésium

Forme posologique :

Gélules : 0.5 mg de fingolimod (sous forme de chlorhydrate de fingolimod).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vaccin contre la varicelle

Les patients qui n'ont jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie risquent de contracter une forme grave de varicelle pouvant menacer leur vie durant le traitement par pms-FINGOLIMOD. De très rares cas d'infection par le virus de la varicelle ayant connu une issue fatale ont été signalés chez des patients traités par le chlorhydrate de fingolimod qui avaient reçu en même temps un traitement relativement long par des corticostéroïdes.



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк"

Масштаб 1:1

2001

Si vous n'êtes pas immunisé contre la varicelle, il se peut que votre médecin vous conseille de vous faire vacciner contre cette maladie un mois avant de commencer le traitement par pms-FINGOLIMOD.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser pms-FINGOLIMOD si :

- vous avez des problèmes cardiaques, comme de l'hypertension (haute pression), ou si vous êtes sévèrement atteint d'apnée du sommeil non traitée;
- vous prenez des médicaments comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol parce que vous avez des battements de coeur irréguliers (voir Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament);
- vous avez une fréquence cardiaque lente, prenez déjà des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou avez des antécédents de perte de conscience soudaine (évanouissements);
- votre système immunitaire est affaibli (par une maladie ou un traitement qui supprime la fonction immunitaire);
- vous avez été vacciné(e) moins de un mois avant de commencer le traitement par pms-FINGOLIMOD ou si vous prévoyez vous faire vacciner. Pendant le traitement par pms-FINGOLIMOD et jusqu'à 2 mois par la suite, vous ne devez pas recevoir certains types de vaccins (appelés vaccins vivants atténués);
- vous n'avez jamais eu la varicelle ni reçu de vaccin contre cette maladie;
- vous avez ou avez eu des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale, située au fond de l'oeil (une maladie appelée oedème maculaire), si vous présentez une inflammation ou une infection de l'oeil (uvéite);
- vous êtes diabétique. Le risque d'oedème maculaire est plus grand chez les diabétiques qui reçoivent pms-FINGOLIMOD;
- vous avez des problèmes au foie. Le traitement par pms-FINGOLIMOD peut avoir des effets sur le fonctionnement du foie;
- votre tension artérielle est trop basse ou trop élevée. Le traitement par pms-FINGOLIMOD peut entraîner une légère hausse de la tension artérielle;
- votre taux de cholestérol ou de triglycérides est élevé. Le traitement par pms-FINGOLIMOD peut entraîner une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous avez des problèmes respiratoires. Le traitement par pms-FINGOLIMOD influe légèrement sur la fonction respiratoire;
- vous êtes enceinte, si vous croyez l'être ou si vous tentez de le devenir;
- vous allaitez.

Surveillance : Avant que vous commenciez le traitement par pms-FINGOLIMOD et périodiquement durant celui-ci, il se peut que votre médecin vous fasse passer certains tests pour surveiller les effets secondaires possibles, notamment des analyses sanguines (pour vérifier le nombre de globules blancs, la fonction hépatique), des examens de l'oeil (pour surveiller l'oedème maculaire), des évaluations du rythme cardiaque, des mesures de la tension artérielle, et, s'il y a lieu, des évaluations de la fonction respiratoire.

Fréquence cardiaque lente et battements cardiaques irréguliers

Le chlorhydrate de fingolimod ralentit la fréquence cardiaque, surtout durant le premier mois du traitement. Il peut également rendre les battements de coeur irréguliers, particulièrement après la première dose. Les battements irréguliers se régularisent généralement en moins d'un jour, tandis que la fréquence cardiaque lente remonte pour revenir habituellement à la normale au cours du mois suivant le début du traitement. La survenue de ces perturbations cardiaques est plus probable en présence de facteurs de risque comme les maladies cardiaques ou quand certains médicaments sont pris ensemble. En général, le risque est plus grand chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Si vos battements de coeur sont irréguliers ou anormaux, ou si vous vous êtes déjà évanoui(e) subitement, votre état pourrait s'aggraver temporairement lors d'un traitement par pms-FINGOLIMOD, même si votre fréquence cardiaque est lente ou si vous prenez un médicament qui ralentit les battements de coeur.

Si vous remarquez n'importe quel symptôme d'une perturbation possible du rythme cardiaque, par exemple, si vous vous sentez étourdi, avez des palpitations (impression que votre coeur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement), perdez conscience ou avez des convulsions à n'importe quel moment pendant votre traitement par pms-FINGOLIMOD, consultez un médecin immédiatement.

Comme le chlorhydrate de fingolimod a des effets secondaires cardiaques, on vous fera subir un électrocardiogramme (ECG) avant le début du traitement pour évaluer la santé de votre coeur. Votre médecin vous demandera de demeurer à son cabinet ou à la clinique au moins 6 heures après avoir pris la première dose de pms-FINGOLIMOD, pour qu'on puisse mesurer votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle toutes les heures et prendre les mesures nécessaires si vous présentez des

201

effets secondaires cardiaques au début du traitement. Un second ECG sera réalisé 6 heures après la prise de la première dose. Selon votre état, votre tension artérielle et les résultats de l'ECG, il se peut qu'on vous garde en observation plus longtemps, possiblement jusqu'au lendemain, dans un établissement de soins de santé. Les mêmes modalités de surveillance pourraient s'appliquer si vous reprenez le traitement par pms-FINGOLIMOD après l'avoir interrompu.

Infections

Les effets de pms-FINGOLIMOD sur votre système immunitaire pourraient réduire la capacité de votre organisme de combattre les infections, c'est pourquoi il se peut que vous contractiez des infections plus facilement pendant que vous prenez pms-FINGOLIMOD (et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement). Si vous avez une infection, veuillez en informer votre médecin avant de prendre pms-FINGOLIMOD. De plus, les infections que vous présentez déjà peuvent s'aggraver. Les infections peuvent être graves et peuvent parfois mettre en danger la vie du patient. Avant de commencer à prendre pms-FINGOLIMOD, votre médecin vérifiera si votre sang contient suffisamment de globules blancs. **Durant votre traitement** par pms-FINGOLIMOD, si vous croyez avoir une infection, si vous faites de la fièvre, si vous présentez les symptômes d'une grippe ou si vous souffrez de maux de tête s'accompagnant d'une raideur de la nuque, d'une sensibilité à la lumière, de nausées et/ou de confusion (possiblement causés par une infection fongique grave et pouvant être des symptômes de méningite cryptococcique), communiquez avec votre médecin immédiatement. Si vous croyez que votre SEP s'aggrave (p. ex., faiblesse ou troubles visuels) ou si vous remarquez la présence de tout symptôme inhabituel, consultez votre médecin dès que possible, car il pourrait s'agir de symptômes de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un trouble cérébral rare causé par une infection.

L'administration de médicaments et de traitements qui suppriment ou modifie la fonction immunitaire est déconseillée durant le traitement par pms-FINGOLIMOD, en raison du plus grand risque d'infection qu'elle peut occasionner.

OEdème maculaire

Un trouble de la vue appelé oedème maculaire peut survenir durant le traitement par pms-FINGOLIMOD. L'oedème maculaire peut causer certains des symptômes visuels qui sont associés à des poussées de SEP (névrite optique), et aussi tout autre symptôme. L'oedème maculaire se manifeste habituellement dans les 3 à 4 mois suivant le début du traitement par pms-FINGOLIMOD. Votre médecin devrait donc examiner votre vision dans les 3 à 4 mois suivant le début de votre traitement par pms-FINGOLIMOD, ou dès que vous constatez une modification de votre vision durant le traitement.

Votre risque d'oedème maculaire pourrait être plus élevé si vous êtes atteint de diabète ou si vous avez déjà présenté une inflammation de l'oeil appelée uvéite. Si vous avez ou avez eu des troubles de la vue ou d'autres signes d'enflure dans la région responsable de la vision centrale (macula), située au fond de l'oeil, ou une uvéite, ou encore si vous êtes diabétique, votre médecin devrait examiner votre vision avant que vous commenciez à prendre pms-FINGOLIMOD.

Convulsions

Certains patients ont présenté des convulsions pendant le traitement par le chlorhydrate de fingolimod. On ne sait pas si les convulsions sont causées par la SEP, par le chlorhydrate de fingolimod, ou par une combinaison des deux. Si vous présentez des convulsions pendant le traitement par pms-FINGOLIMOD, appelez votre médecin sans tarder.

Dépression et idées suicidaires

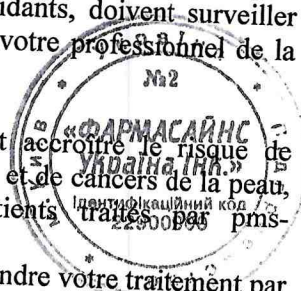
La survenue d'une dépression et d'idées suicidaires est reconnue chez les personnes atteintes de SEP. Les patients traités par pms-FINGOLIMOD, de même que leurs familles et leurs aidants, doivent surveiller l'apparition de ces symptômes. Vous devez communiquer **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si l'un ou l'autre de ces symptômes se manifeste.

Autres mises en garde :

Les effets du chlorhydrate de fingolimod sur le système immunitaire peuvent accroître le risque de lymphome et d'autres cancers, tels que le cancer de la peau. Des cas de lymphomes et de cancers de la peau, principalement de carcinome basocellulaire, ont été signalés chez des patients traités par pms-FINGOLIMOD.

Si vous présentez déjà des taches sur la peau ou des plaies ouvertes avant d'entreprendre votre traitement par pms-FINGOLIMOD, soyez à l'affût de toute modification de la taille, de la forme ou de la couleur des taches ou du processus de guérison de plaies ouvertes (aucune guérison pendant des semaines) une fois le traitement amorcé. Il pourrait s'agir de signes de cancer de la peau dont vous devriez discuter avec votre médecin.

Des cas d'une forme de cancer de la peau appelée carcinome basocellulaire ont été signalés chez des patients atteints de SEP traités par le chlorhydrate de fingolimod. Durant votre traitement, inspectez régulièrement votre peau à la recherche de tout changement inhabituel. Les symptômes du carcinome basocellulaire



peuvent comprendre des nodules cutanés (bosses d'aspect perlé et brillant sur la peau), des taches ou des plaies ouvertes à la surface de la peau qui ne guérissent pas en quelques semaines. Les symptômes d'autres cancers de la peau peuvent comprendre une croissance anormale ou des modifications de la peau (p. ex., grain de beauté dont l'apparence est inhabituelle) qui peuvent se manifester par un changement de la couleur, de la forme ou de la taille de la lésion au fil du temps. Votre médecin examinera lui aussi votre peau de façon régulière pendant que vous prenez pms-FINGOLIMOD. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets en portant des vêtements protecteurs appropriés et en appliquant régulièrement un écran solaire offrant un degré de protection élevé contre les rayons ultraviolets.

Après l'arrêt du traitement par pms-FINGOLIMOD, les symptômes de SEP peuvent réapparaître ou s'aggraver comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement. Si vous constatez une aggravation de vos symptômes de SEP après avoir arrêté le traitement par pms-FINGOLIMOD, parlez-en à votre médecin.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

On a étudié le chlorhydrate de fingolimod chez un très petit nombre de patients atteints de SEP et âgés de plus de 65 ans. L'emploi de pms-FINGOLIMOD exige des précautions supplémentaires chez les personnes âgées, car la présence d'autres problèmes de santé hormis la SEP est plus probable chez ce type de patient.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

pms-FINGOLIMOD ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation durant la grossesse ou l'allaitement

Avant que vous commenciez le traitement par pms-FINGOLIMOD, votre médecin vous demandera peut-être de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez pms-FINGOLIMOD ou durant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement en raison des risques de lésions auxquels pourrait être exposé le fœtus. Consultez votre médecin pour savoir quels sont les risques associés au traitement et quelles sont les méthodes de contraception fiables pendant le traitement et les 2 mois qui suivent son arrêt.

Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez pms-FINGOLIMOD, prévenez votre médecin sans tarder. Vous et votre médecin pourrez décider quelle est la meilleure solution pour vous et votre enfant. Si une patiente tombe enceinte lorsqu'elle prend pms-FINGOLIMOD, on encourage les médecins ainsi que les patients à signaler cet événement en communiquant au 1-888-550-6060.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par pms-FINGOLIMOD. pms-FINGOLIMOD peut passer dans le lait maternel et causer des effets secondaires graves chez votre enfant.

Conduite automobile et utilisation de machines

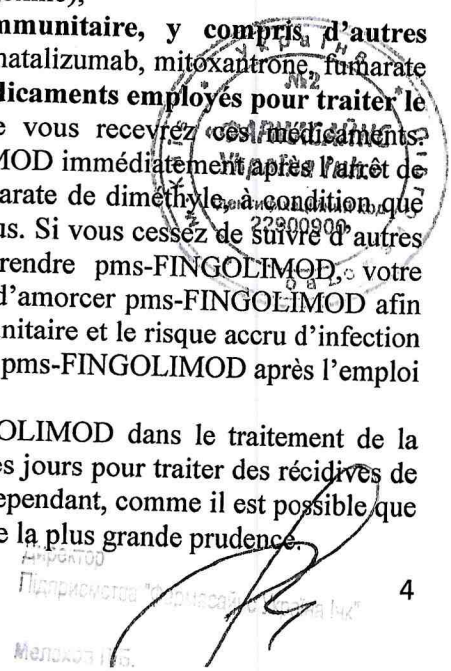
Vous devrez rester au cabinet ou à la clinique du médecin pendant au moins 6 heures après avoir reçu la première dose de pms-FINGOLIMOD, pour que l'on surveille votre fréquence cardiaque. Votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines pourrait être réduite durant et peut-être même après cette période.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment les médicaments suivants :

- **médicaments pour un problème cardiaque ou l'hypertension;**
- **médicaments** comme la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone ou le sotalol **parce que vous avez des battements de coeur irréguliers** (voir Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament);
- **médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque** (bêtabloquants [p. ex., aténolol ou métoprolol], bloqueurs des canaux calciques [p. ex., vérapamil ou diltiazem], ou digoxine);
- **médicaments qui suppriment ou modulent la fonction immunitaire, y compris d'autres médicaments contre la SEP** (interféron bêta, acétate de glatiramère, natalizumab, mitoxantrone, fumarate de diméthyle, tériflunomide, alemtuzumab ou corticostéroïdes) **ou médicaments employés pour traiter le cancer.** Vous ne devez pas prendre pms-FINGOLIMOD tant que vous recevez ces médicaments. Habituellement, on peut entreprendre le traitement par pms-FINGOLIMOD immédiatement après l'arrêt de l'administration d'interféron bêta, d'acétate de glatiramère ou de fumarate de diméthyle, à condition que les effets de ces traitements sur le système immunitaire aient été résolus. Si vous cessez de suivre d'autres traitements de fond contre la SEP (énumérés ci-dessus) pour prendre pms-FINGOLIMOD, votre fournisseur de soins pourrait décider d'attendre quelques mois avant d'amorcer pms-FINGOLIMOD afin de réduire l'intensification possible de leurs effets sur le système immunitaire et le risque accru d'infection grave. Cependant, il n'est pas recommandé d'amorcer le traitement par pms-FINGOLIMOD après l'emploi d'alemtuzumab.

Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de pms-FINGOLIMOD dans le traitement de la sclérose en plaques, l'administration de corticostéroïdes durant quelques jours pour traiter des récurrences de sclérose en plaques n'a entraîné aucune augmentation des infections. Cependant, comme il est possible que le risque d'infection augmente durant la corticothérapie, on recommande la plus grande prudence.



- 2012
- **un vaccin.** Si vous devez recevoir un vaccin, commencez par consulter votre médecin. Durant le traitement par pms-FINGOLIMOD et jusqu'à 2 mois après son arrêt, l'administration de certains vaccins contenant un virus vivant (vaccin vivant atténué) peut causer l'infection que le vaccin est censé prévenir, et d'autres types de vaccin pourraient ne pas être assez efficaces pour vous protéger;
 - **des antifongiques** (p. ex., kétoconazole);
 - **des antibiotiques** (p. ex., érythromycine);
 - **des médicaments contre l'infection au VIH;**
 - **des médicaments contre l'asthme.**

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours pms-FINGOLIMOD exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Posologie habituelle chez l'adulte :

La dose à prendre est d'une gélule par jour (0,5 mg de fingolimod), par voie orale (par la bouche).

Il faut prendre pms-FINGOLIMOD une fois par jour, toujours à la même heure, avec un demi-verre d'eau. pms-FINGOLIMOD peut être pris avec ou sans nourriture.

Ne cessez pas de prendre pms-FINGOLIMOD ni ne changez votre dose sans d'abord en parler avec votre médecin.

L'ingrédient actif de pms-FINGOLIMOD restera dans votre corps jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement, et il se peut que les effets secondaires décrits dans ce feuillet surviennent pendant cette période.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de pms-FINGOLIMOD, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la suivante comme prévu. Ne prenez pas 2 doses en même temps la fois suivante pour compenser la dose oubliée.

Si vous prenez pms-FINGOLIMOD depuis moins de 2 semaines et oubliez de prendre votre dose au cours d'une journée durant les 2 premières semaines ou si vous interrompez votre traitement par pms-FINGOLIMOD pendant plus de 7 jours au cours de la 3^e ou de la 4^e semaine de traitement, communiquez sans tarder avec votre médecin. Ce dernier pourra décider de vous mettre en observation lorsque vous prendrez la dose suivante.

Si vous avez interrompu votre traitement par pms-FINGOLIMOD pendant 2 semaines ou plus, vous devez vous rendre au cabinet de votre médecin ou à la clinique pour recommencer à prendre ce médicament. Si vous interrompez votre traitement par pms-FINGOLIMOD pendant 2 semaines ou plus, ne recommencez pas à prendre ce médicament tant que vous n'aurez pas consulté votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, pms-FINGOLIMOD peut causer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Effets secondaires très fréquents (touchant plus d'un patient sur 10) :

- infection causée par le virus de la grippe;
- maux de tête;
- diarrhée;
- douleur au dos;
- toux.

Effets secondaires fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 100) :

- sinusite;
- infection de la peau, des cheveux ou des ongles par un champignon;
- étourdissements;
- migraine;
- faiblesse;
- légère hausse de la tension artérielle;
- éruption cutanée;
- perte de cheveux;
- démangeaisons;
- perte de poids;
- vision trouble;
- essoufflement;
- fourmillements ou engourdissements;
- dépression;



Директор
Підприємства "Фармсанс Україна Інк."

Менеджер

- douleur oculaire.

Effets secondaires peu fréquents (touchant entre 1 et 10 patients sur 1 000) :

- humeur dépressive.

Fréquence inconnue :

- réactions allergiques, y compris symptômes d'éruption cutanée, d'urticaire, de démangeaisons ou d'enflure des lèvres, de la langue ou du visage, qui sont plus susceptibles de survenir au cours du premier jour de traitement par pms-FINGOLIMOD;
- rare trouble cérébral causé par une infection appelé *leucoencéphalopathie multifocale progressive* (LEMP) les symptômes de la LEMP peuvent être semblables à ceux de la SEP (p. ex., faiblesse ou troubles de la vue);
- nausées;
- douleurs musculaires;
- douleurs articulaires.

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, informez-en votre médecin.

Si vous notez l'apparition d'un effet secondaire qui ne figure pas dans ce feuillet, veuillez en avvertir votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE


Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la sante		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Fréquents			
Symptômes de la bronchite tels que toux accompagnée de mucosités, douleur à la poitrine, fièvre		✓	
Symptômes de la gastro-entérite tels que vomissements, nausées, diarrhée et fièvre		✓	
Symptômes du zona tels qu'ampoules sur la peau, sensation de brûlure, démangeaisons ou douleur sur la peau, touchant habituellement la partie supérieure du corps ou le visage. Autres symptômes possibles : fièvre suivie d'un engourdissement, de démangeaisons ou de plaques rouges accompagnées d'une forte douleur		✓	
Symptômes associés à un ralentissement de la fréquence cardiaque (bradycardie) tels étourdissements, fatigue, conscience accrue des battements de coeur et baisse de la tension artérielle		✓	
Symptômes d'un type de cancer appelé <i>carcinome basocellulaire</i> , qui a souvent l'apparence de nodules d'aspect perlé, bien qu'il puisse aussi se présenter sous d'autres formes		✓	
Symptômes associés à une baisse du taux de globules blancs (signes d'infection comme la fièvre, les maux de gorge ou les ulcères dans la bouche)		✓	
Peu fréquents			
Symptômes de la pneumonie tels que fièvre, toux et difficulté à respirer		✓	
Symptômes d'un oedème maculaire (enflure de la région de la rétine responsable de la vision centrale située au fond de l'oeil) tels qu'ombres ou taches aveugles au centre du champ de vision, vision floue, problèmes à percevoir les couleurs et les petits détails		✓	
Troubles au foie (symptômes possibles : maux de coeur ou vomissements, perte d'appétit, enflure et/ou douleur abdominale, fatigue, démangeaisons, jaunissement de la		✓	



Директор
 Підприємства "Фармасаїнс Україна Інк"
 Мелешів Р.Б.

peau ou du blanc des yeux, urines foncées)			
Difficulté à respirer		✓	
Mélanome : un type de cancer de la peau qui se développe généralement à partir d'un grain de beauté d'apparence inhabituelle. Les signes possibles de mélanome sont : grains de beauté dont la forme devient asymétrique ou irrégulière ou encore dont la taille, la forme, la hauteur ou la couleur changent au fil du temps et apparition de nouveaux grains de beauté. Les grains de beauté peuvent causer des démangeaisons, des saignements ou des ulcères		✓	
Convulsions, crises convulsives			✓
Rare			
Accident vasculaire cérébral (symptômes possibles : faiblesse et/ou perte de sensibilité dans les membres ou le visage, difficulté à parler, maladresse, perte de la vue)			✓
Artériopathie périphérique (symptômes possibles : froideur, douleur ou décoloration des doigts ou des orteils)			✓
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR); symptômes possibles : apparition soudaine de maux de tête intenses, maux de coeur ou vomissements, confusion, somnolence, altération de la personnalité, paralysie, anomalie du langage, convulsions et troubles de la vue			✓
Lymphome (cancer du système lymphatique); symptômes possibles : gonflement indolore des ganglions lymphatiques, enflure des amygdales, fièvre, frissons, sueurs nocturnes, fatigue, démangeaisons, perte de poids inexpliquée, perte d'appétit, toux persistante/difficulté ou incapacité à respirer et maux de tête.		✓	
Très rares			
Tumeur liée à une infection par le virus de l'herpès humain de type 8 qu'on appelle sarcome de Kaposi (les symptômes peuvent comprendre des taches ou des tumeurs violacées, rouges ou brunes, habituellement localisées sur la peau des jambes ou du visage)		✓	
Cas isolés			
Anomalie temporaire mais grave du rythme cardiaque			
Infection cryptococcique (type d'infection fongique), y compris la méningite s'accompagnant de symptômes comme des maux de tête, une raideur de la nuque, une sensibilité à la lumière, des nausées et/ou de la confusion		✓	
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection cérébrale rare (les symptômes peuvent comprendre la faiblesse d'un côté du corps, de la difficulté à penser et des troubles de la vue)		✓	
Reprise de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement (aggravation des symptômes de SEP comparativement à ce qu'ils étaient avant ou durant le traitement)		✓	



Менеджер П.Б. 

201

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise de pms-FINGOLIMOD, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

- N'employez pas pms-FINGOLIMOD après la date de péremption imprimée sur l'emballage.
- Conservez pms-FINGOLIMOD à une température se situant entre 15 à 25 °C et protéger de l'humidité.
- Conservez pms-FINGOLIMOD dans son emballage original, à l'abri de l'humidité.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de pms-FINGOLIMOD, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (www.pharmascience.com), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1 888 550-6060.

Si une patiente tombe enceinte lorsqu'elle prend pms-FINGOLIMOD, on encourage les médecins ainsi que les patients à signaler cet événement en communiquant au 1 888 550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmascience inc.

Montréal, Québec

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision :



Протокол
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"

Малехов О.П.

2011

PRODUCT MONOGRAPH

Pr **pms-FINGOLIMOD**
Fingolimod Capsules
0.5 mg fingolimod (as fingolimod hydrochloride)

Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator

PHARMASCIENCE INC.
6111 Ave. Royalmount
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Submission Control No: 235782

Date of revision:
February 10, 2020



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"

Мелехов Р.Б.

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....3

SUMMARY PRODUCT INFORMATION3

INDICATIONS AND CLINICAL USE3

CONTRAINDICATIONS4

WARNINGS AND PRECAUTIONS5

ADVERSE REACTIONS.....24

DRUG INTERACTIONS32

DOSAGE AND ADMINISTRATION35

OVERDOSAGE38

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY39

STORAGE AND STABILITY44

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS44

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING44

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION45

PHARMACEUTICAL INFORMATION.....45

CLINICAL TRIALS46

DETAILED PHARMACOLOGY51

TOXICOLOGY53

REFERENCES56

PART III: CONSUMER INFORMATION.....58



Директор
 Підприємства «Фармасайнс Україна Інх»
 Мелехов П.Б.

Pr pms-FINGOLIMOD
Fingolimod (as fingolimod hydrochloride)

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form/ Strength	All Non-Medicinal Ingredients
Oral	Capsules of 0.5 mg of fingolimod (as fingolimod hydrochloride)	Ammonium Hydroxide, Black Iron Oxide, Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous, Gelatin, Magnesium Stearate, Propylene Glycol, Shellac Glaze, Titanium Dioxide, and Yellow Iron Oxide

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Adults

pms-FINGOLIMOD (fingolimod hydrochloride) is indicated as monotherapy for the treatment of patients with the relapsing-remitting form of multiple sclerosis (MS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the progression of physical disability. pms-FINGOLIMOD is generally recommended in MS patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, one or more therapies for multiple sclerosis.

pms-FINGOLIMOD should only be prescribed by neurologists who are experienced in the treatment of multiple sclerosis, and are knowledgeable of the efficacy and safety profile of pms-FINGOLIMOD and are able to discuss benefits/risks with patients.

Geriatrics (> 65 years of age)

Clinical studies of fingolimod hydrochloride did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether the safety and efficacy of fingolimod hydrochloride differs in elderly patients compared to younger patients. Physicians who choose to treat geriatric patients should consider that treatment with pms-FINGOLIMOD in the context of a greater frequency of reduced hepatic, renal, immune, pulmonary and cardiovascular function, other concomitant diseases and concomitant drug therapy warrants caution and may necessitate additional or more frequent monitoring (see CONTRAINDICATIONS; and WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Pediatrics (< 18 years of age)

pms-FINGOLIMOD is not indicated in patients below 18 years of age.



2016

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to fingolimod hydrochloride or to any ingredient in the formulation of pms-FINGOLIMOD or component of the container. For a complete listing, see the DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING section of the product monograph.
- Patients with increased risk for opportunistic infections, including those who are immunocompromised due to treatment (e.g., antineoplastic, immunosuppressive or immunomodulating therapies, total lymphoid irradiation or bone marrow transplantation) or disease (e.g., immunodeficiency syndrome).
- Patients with severe active infections including active chronic bacterial, fungal or viral infections (e.g., hepatitis, tuberculosis).
- Patients with known active malignancies, except for patients with basal cell carcinoma.
- Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations; WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).
- Patients who in the last 6 months had myocardial infarction, unstable angina pectoris, stroke/transient ischemic attack, decompensated heart failure (requiring inpatient treatment), or New York Heart Association Class III/IV heart failure.
- Patients with severe cardiac arrhythmias requiring anti-arrhythmic treatment with Class Ia or Class III anti-arrhythmic drugs (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).
- Patients with second-degree Mobitz Type II atrioventricular (AV) block or third-degree AV block, or sick-sinus syndrome, if they do not have a pacemaker (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).
- Patients with a baseline QTc interval ≥ 500 msec (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).
- Women who are pregnant or of childbearing potential not using effective contraception (see WARNINGS AND PRECAUTIONS). Pregnancy must be excluded before start of treatment as fingolimod may cause fetal harm.



2021

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Varicella Vaccination

There have been very rare fatal cases of varicella zoster virus (VZV) infections in patients taking fingolimod hydrochloride (at recommended dose or higher doses used in clinical trials). These patients received prolonged concomitant corticosteroid use (more than 5 days) for treatment of multiple sclerosis relapses. Patients need to be assessed for their immunity to varicella (chickenpox) prior to pms-FINGOLIMOD treatment. It is recommended that patients without a health care professional confirmed history of chickenpox or documentation of a full course of vaccination with varicella vaccine undergo antibody testing to varicella zoster virus (VZV) before initiating pms-FINGOLIMOD therapy. A full course of vaccination for antibody-negative patients with varicella vaccine is recommended (if not contraindicated) prior to commencing treatment with pms-FINGOLIMOD. If vaccinated, treatment with pms-FINGOLIMOD should only be initiated 1 month after the patient has been vaccinated to allow full effect of vaccination to occur (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Herpetic Infections).

SUMMARY OF IMPORTANT PRECAUTIONS TO BE TAKEN PRIOR TO INITIATING AND DURING TREATMENT WITH PMS-FINGOLIMOD

Refer to the WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune, Cardiovascular, Ophthalmologic, Hepatic/Biliary/Pancreatic, Special Populations; DRUG INTERACTIONS; and TOXICOLOGY sections for more complete information.

pms-FINGOLIMOD should be used under the supervision of a neurologist experienced in the treatment of multiple sclerosis and familiar with the safety and efficacy of pms-FINGOLIMOD. All patients should have an electrocardiogram (ECG) performed prior to the first dose and 6 hours after the first dose. Patients should be monitored closely for signs and symptoms of bradyarrhythmia, with hourly pulse and blood pressure measurements, for at least 6 hours after the first dose.

Immune System Effects

Fingolimod hydrochloride reduces circulating lymphocyte counts to 20-30% of baseline values via reversible retention in lymphoid organs and may increase the risk of infections.

- Delay the start of pms-FINGOLIMOD in patients with severe active infection until resolved.
- Check complete blood count (CBC) before starting therapy if no recent (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior therapy) result is available.
- Instruct patients to promptly report symptoms of infection during treatment and for two months after discontinuation.



Директор
 Підприємства «Фармасайнс Україна Інк»
 Меленко Я.В.



- Check varicella-zoster virus (VZV) antibody status before starting therapy if there is no health care professional confirmed history of chicken pox or vaccination with varicella vaccine; if negative, vaccination is recommended, with a delay in treatment initiation for 1 month after vaccination to allow full effect of vaccination to occur.
- Coadministration of anti-neoplastic, immunosuppressive or immune-modulating therapies is not recommended due to the risk of additive immune system effects.

Cardiovascular Effects

Initiation of fingolimod treatment results in reversible heart rate decrease and has also been associated with atrioventricular (AV) conduction delays, including isolated cases of spontaneously resolving complete AV block (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Bradyarrhythmia; and ADVERSE REACTIONS, Post-Market Adverse Events).

Conditions When pms-FINGOLIMOD Should Not Be Used

- pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with a history or currently experiencing, sino-atrial heart block, a history of recurrent syncope or symptomatic bradycardia, significant QT prolongation (QTc > 470 msec in females or > 450 msec in males) (see CONTRAINDICATIONS) or in patients with relevant risk factors for QT prolongation (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia or congenital QT prolongation), due to the risk of serious cardiac rhythm disturbances.
- pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with a history of cardiac arrest, uncontrolled hypertension or severe untreated sleep apnea since significant bradycardia may be poorly tolerated in these patients (see CONTRAINDICATIONS).
- pms-FINGOLIMOD should not be initiated in patients on concurrent therapy with beta-blockers, with heart-rate lowering calcium channel blockers or with other substances that may decrease heart rate because there is limited experience in situations of concomitant use and this may be associated with severe bradycardia and heart block. If treatment with pms-FINGOLIMOD is considered necessary, advice from a cardiologist should be sought regarding a switch to a non-heart-rate-lowering drug or for appropriate monitoring (e.g., at least overnight monitoring) during treatment initiation, if such a switch cannot be implemented.

First-dose Monitoring of fingolimod

- For all patients, obtain an electrocardiogram (ECG) and measure blood pressure prior to and 6-hours after the first dose of fingolimod.
- Monitor all patients for signs and symptoms of bradyarrhythmia, with hourly pulse and blood pressure measurements, for at least 6 hours after the first dose.
- If symptoms of bradyarrhythmia or atrioventricular (AV) block occur, initiate appropriate management, with continued monitoring (e.g., continuous ECG monitoring) until the symptoms have resolved.



- Should a patient require pharmacological intervention during the first dose observation period, continuous overnight monitoring (e.g., continuous ECG monitoring) in a medical facility should be instituted and the first-dose monitoring strategy should be repeated when the second dose of fingolimod is administered.

Extended monitoring, until the finding has resolved, is also required

- if the heart rate at 6 hours post-dose is < 45 bpm or is the lowest value post-dose, or
- if the ECG at 6 hours after the first dose shows new-onset second-degree or higher-grade AV block.

If the ECG at 6 hours after the first dose shows a QTc interval ≥ 500 msec patients should be monitored overnight.

Fingolimod may lead to an increase in blood pressure. Measure blood pressure regularly in all patients.

Ophthalmologic Effects

pms-FINGOLIMOD may cause macular edema with or without symptoms.

- An ophthalmic evaluation should be performed 3-4 months after treatment initiation in all patients, and at any time in any patient complaining of visual disturbances.
- Patients with diabetes mellitus or a history of uveitis are at increased risk of macular edema and should undergo an ophthalmic evaluation prior to initiating pms-FINGOLIMOD therapy and have regular ophthalmic evaluations while receiving pms-FINGOLIMOD therapy.

Hepatic Effects

pms-FINGOLIMOD may increase liver transaminases.

- Obtain transaminase and bilirubin levels prior to initiating treatment if no recent (i.e., within the last 6 months) result is available, every 3 months during the first year of treatment and periodically thereafter in the absence of symptoms or when symptoms suggestive of hepatic injury develop.

Pregnancy

- pms-FINGOLIMOD is contraindicated in women who are pregnant or of childbearing potential not using effective contraception.
- Women of childbearing potential must be counselled on the serious risk to the fetus and the need for effective contraception before treatment initiation, during, and for 2 months after treatment with pms-FINGOLIMOD.



Cardiovascular

Initiation of fingolimod treatment is associated with decreased heart rate, PR interval prolongation and AV conduction delays, requiring patients to be monitored for at least 6 hours after receiving the first dose of pms-FINGOLIMOD (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Bradyarrhythmia; PR Interval Prolongation and Atrioventricular [AV] Block; and Monitoring During Re-initiation of Therapy Following Discontinuation). Fingolimod is also associated with QTc interval prolongation (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, QTc Prolongation).

Bradyarrhythmia

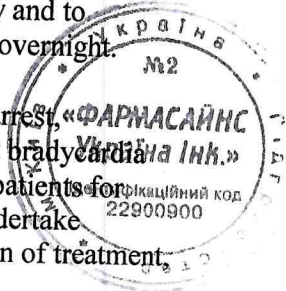
Decreased heart rate

Initiation of fingolimod treatment results in a reversible decrease in heart rate. After the first 0.5 mg dose, the heart rate decrease is maximal within 6 hours post-dosing. The heart rate returns to baseline progressively over approximately one month during chronic treatment (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart Rate and Rhythm). Heart rates below 40 bpm were rarely observed (see ADVERSE REACTIONS). Patients who experienced bradycardia in controlled multiple sclerosis clinical trials were generally asymptomatic but some patients (0.5% receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 0.2% of patients receiving placebo) experienced mild to moderate symptoms, including hypotension, dizziness, fatigue, palpitations, dyspnea, arrhythmia, and/or chest pain or chest discomfort, which resolved within the first 24 hours of treatment (see ADVERSE REACTIONS, ECG Findings and Bradyarrhythmia; DRUG INTERACTIONS, Pharmacodynamic Interactions; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart rate and rhythm).

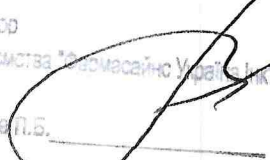
Conditions when pms-FINGOLIMOD should not be used

Clinical trials in patients with multiple sclerosis excluded patients with several cardiovascular conditions and/or risk factors. Due to limited experience in patients with cardiovascular conditions and/or risk factors and the known effects of fingolimod hydrochloride on heart rate and cardiac conduction, pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with the following conditions.

- pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with a history or presence of sino-atrial heart block, a history of recurrent syncope or symptomatic bradycardia, or significant QT prolongation (QTc > 470 msec in females or > 450 msec in males) (see CONTRAINDICATIONS) or in patients with relevant risk factors for QT prolongation (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia or congenital QT prolongation), due to the risk of serious cardiac rhythm disturbances. In patients for whom pms-FINGOLIMOD is not contraindicated, if a decision is made to undertake treatment, such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment, to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring strategy, which should be at least overnight.
- pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with a history of cardiac arrest, uncontrolled hypertension or severe untreated sleep apnea because significant bradycardia may be poorly tolerated in these patients (see CONTRAINDICATIONS). In patients for whom pms-FINGOLIMOD is not contraindicated, if a decision is made to undertake treatment, such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment.



Директор
 Підприємства "Фармасайнс Україна Інк."
 Малецько П.Б.



to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring, strategy which should be at least overnight.

Fingolimod hydrochloride has not been studied in patients with arrhythmias requiring treatment with Class Ia (e.g., quinidine, disopyramide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic drugs. Class Ia and Class III antiarrhythmic drugs have been associated with cases of *torsades de pointes* in patients with bradycardia (see CONTRAINDICATIONS).

- There is limited experience with fingolimod hydrochloride in patients receiving concurrent therapy with beta blockers, heart-rate lowering calcium channel blockers (such as verapamil or diltiazem), or other substances that may decrease heart rate (e.g., digoxin, cholinesterase inhibitors or pilocarpine). Since the initiation of fingolimod treatment is also associated with bradycardia (see "Decreased Heart Rate"), concomitant use of these substances during pms-FINGOLIMOD initiation may be associated with severe bradycardia and heart block. Because of the potential additive effect on heart rate, pms-FINGOLIMOD should not be initiated in patients who are concurrently treated with these substances. If treatment with pms-FINGOLIMOD is considered necessary, advice from a cardiologist should be sought regarding a switch to drugs that do not lower heart rate or for appropriate monitoring (e.g., at least overnight monitoring) during treatment initiation, if the heart-rate-lowering drugs cannot be discontinued (see DRUG INTERACTIONS).

For patients with any of the above conditions, treatment should only be considered if the expected benefits outweigh the known risks.

First-dose monitoring of fingolimod

- For all patients, obtain an ECG and measure blood pressure prior to and 6-hours after the first dose.
- Monitor all patients for signs and symptoms of bradyarrhythmia, with hourly pulse and blood pressure measurements, for at least 6 hours after the first dose.
- If symptoms of bradyarrhythmia or AV block occur, initiate appropriate management, with continued monitoring (e.g., continuous ECG monitoring) until the symptoms have resolved.
- Should a patient require pharmacological intervention during the first-dose observation period, continuous overnight monitoring (e.g., continuous ECG monitoring) in a medical facility should be instituted and the first-dose monitoring strategy should be repeated when the second dose of fingolimod is administered.

Extended monitoring, until the finding has resolved, is also required

- if the heart rate at 6 hours post-dose is < 45 bpm or is the lowest value post-dose (suggesting that the maximum pharmacodynamic effect on the heart has not yet manifested) or
- if the ECG at 6 hours after the first dose shows new-onset second-degree or higher-grade AV block.



Директор
 Підприємства "Фармацевтична Україна Інх"
 Мещеряк О.Б.

2021

If the ECG at 6 hours after the first dose shows a QTc interval ≥ 500 msec patients should be monitored overnight.

PR Interval Prolongation and Atrioventricular (AV) Block

Initiation of fingolimod hydrochloride treatment has been associated with PR interval prolongation and AV conduction delays. The maximum increase in the PR interval occurs at about 6 h post-dosing. In Phase III controlled clinical trials, the incidence of first degree AV block on ECG at 6 h after the first dose was 4.7% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 1.5% of patients receiving placebo, while the incidence of 2nd-degree AV block Mobitz type 1 was 0.2% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 0 for placebo. On Holter monitoring 2nd-degree AV block, Mobitz type 1 (Wenckebach), was reported in 3.4% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 2% of patients on placebo, while 2:1 AV block was reported in 1.7% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg, but not in any patients receiving placebo. The conduction abnormalities typically were transient, asymptomatic, and resolved within the first 24-hours on treatment. Isolated cases of transient, spontaneously resolving complete AV block have been reported during post-marketing use of fingolimod hydrochloride (see ADVERSE REACTIONS, ECG Findings and Bradyarrhythmia; DRUG INTERACTIONS, Pharmacodynamic Interactions; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart Rate and Rhythm).

Monitoring During Re-initiation of Therapy Following Discontinuation

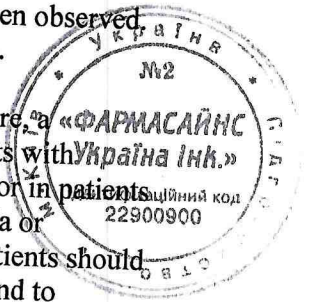
If fingolimod therapy is discontinued for more than 2 weeks, after the first month of treatment, the effects on heart rate and AV conduction may recur on reintroduction of fingolimod treatment and the same precautions as for the first dose should apply (i.e., monitor for at least 6 hours after the first dose). Within the first 2 weeks of treatment, first-dose procedures are recommended after an interruption of one day or more. During weeks 3 and 4 of treatment, first-dose procedures are recommended after a treatment interruption of more than 7 days.

QTc Prolongation

Fingolimod is associated with QTc interval prolongation (see ADVERSE REACTIONS, ECG Findings; DRUG INTERACTIONS, Pharmacodynamic Interactions; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Thorough QT Study).

In a thorough QT interval study of doses of 1.25 mg or 2.5 mg fingolimod at steady-state, when a negative chronotropic effect of fingolimod was still present, fingolimod treatment resulted in a prolongation of QTcI, with the upper limit of the 90% CI ≤ 13.0 ms. In the multiple sclerosis studies, clinically relevant effects on prolongation of the QTc-interval have not been observed. However, patients at risk for QT prolongation were excluded from clinical studies.

Since initiation of fingolimod treatment results in decreased heart rate, and therefore a prolongation of the QT interval, pms-FINGOLIMOD should not be used in patients with significant QT prolongation (QTc > 470 msec in females or > 450 msec in males) or in patients with relevant risk factors for QT prolongation (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia or congenital QT prolongation). If a decision is made to undertake treatment, such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment, to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring, which should be at least overnight.



Handwritten signature and official stamp of the Director of the Pharmaceutical Department of 'Pharmasayns Ukraine Inc.'

Fingolimod hydrochloride has not been studied in patients treated with drugs that prolong the QT interval. Because the risk of QT interval prolongation is expected to be greater in patients who receive concomitant treatment with other drugs that prolong the QT interval, the use of pms-FINGOLIMOD with such drugs should be avoided. If a decision is made to undertake treatment such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment, to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring, which should be at least overnight.

Many drugs that cause QTc prolongation are suspected to increase the risk of *torsade de pointes*, a polymorphic ventricular tachyarrhythmia. *Torsade de pointes* may be asymptomatic or experienced by the patient as dizziness, palpitations, syncope, or seizures. If sustained, *torsade de pointes* can progress to ventricular fibrillation and sudden cardiac death.

Blood Pressure Effects

In multiple sclerosis clinical trials, patients treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg had an average increase of approximately 2 mmHg in systolic pressure, and approximately 1 mmHg in diastolic pressure, first detected after approximately 1 month of treatment initiation, and persisting with continued treatment. In controlled studies involving 854 multiple sclerosis patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 511 multiple sclerosis patients on placebo, hypertension was reported as an adverse reaction in 5% of patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg and in 3% of patients on placebo. Blood pressure should be monitored during treatment with pms-FINGOLIMOD.

Immune

Infections

A core pharmacodynamic effect of fingolimod hydrochloride is a dose-dependent reduction of peripheral lymphocyte count to 20-30% of baseline values. This is due to the reversible sequestration of lymphocytes in lymphoid tissues. Because elimination of fingolimod after discontinuation of fingolimod hydrochloride may take up to 2 months, recovery of peripheral lymphocyte counts to baseline values is gradual (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics). pms-FINGOLIMOD may therefore increase the risk of infections, including opportunistic infections (see ADVERSE REACTIONS) during treatment and for up to 2 months after discontinuation of treatment. Continue monitoring for infections during this period.

pms-FINGOLIMOD is contraindicated in patients at an increased risk of opportunistic infections and in patients with severe active infections including active chronic bacterial, fungal or viral infections (see CONTRAINDICATIONS).

Before initiating and during treatment with pms-FINGOLIMOD, the following precautions should be taken:

- Obtain a CBC before initiating treatment if no recent (i.e., within 6 months or after discontinuation of prior therapy) result is available. Treatment with pms-FINGOLIMOD should not be initiated when lymphocyte counts are consistently below the normal range.



- Treatment should not be initiated when there are signs and symptoms of a severe active bacterial, fungal or viral infection. Instruct patients to promptly report symptoms or signs suggestive of any infection, during and for up to 2 months after discontinuation of treatment, to facilitate early diagnosis and initiation of appropriate treatments (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Patient Counseling Information).
- Determine immunization status for VZV. Patients need to be assessed for their immunity to varicella (chickenpox) prior to pms-FINGOLIMOD treatment. It is recommended that patients without a health care professional confirmed history of chickenpox or documentation of a full course of vaccination with varicella vaccine undergo antibody testing to varicella zoster virus (VZV) before initiating pms-FINGOLIMOD therapy. A full course of vaccination for antibody-negative patients with varicella vaccine is recommended prior to commencing treatment with pms-FINGOLIMOD, if not contraindicated (see ADVERSE REACTIONS). For patients requiring vaccination, initiation of treatment with pms-FINGOLIMOD should be delayed for 1 month after the patient has been vaccinated, to allow the full effect of the vaccination to occur (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Varicella Zoster Vaccination; and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Vaccination).

In the 24-month placebo-controlled, multiple sclerosis clinical trial, the overall rate of infections (72%) and serious infections (2%) with fingolimod hydrochloride 0.5 mg was similar to that of placebo. However, bronchitis and pneumonia were more common in fingolimod hydrochloride-treated patients (see ADVERSE REACTIONS).

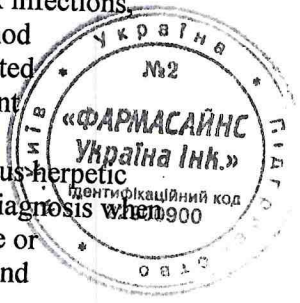
Physicians should advise patients about the potential for increased risk of infections and necessary vigilance during treatment and after discontinuation of treatment with pms-FINGOLIMOD (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune, Immune System Effects Following Discontinuation of Treatment). For patients who develop serious infections, suspending treatment with pms-FINGOLIMOD should be considered, and the benefits and risks of treatment should be re-assessed prior to re-initiation of treatment.

Herpetic Infections

Two patients died of herpetic infections during controlled trials. One death was due to a disseminated primary varicella zoster infection and the other, to herpes simplex encephalitis. In both cases, the patients were taking a 1.25 mg dose of fingolimod (higher than the recommended 0.5 mg dose) and had received prolonged (more than 5 days) concomitant corticosteroid therapy to treat suspected MS relapses.

Serious, life-threatening events of disseminated varicella zoster and herpes simplex infections, including cases of encephalitis and multiorgan failure, have occurred with fingolimod hydrochloride 0.5 mg in the post-marketing setting. One of these events, disseminated reactivation of varicella zoster virus in a patient that received prolonged concomitant corticosteroid therapy, was fatal.

Physicians should be vigilant for clinical symptoms that may be suggestive of serious herpetic infections. Disseminated herpetic infections should be included in the differential diagnosis when patients who are receiving pms-FINGOLIMOD present with an atypical MS relapse or multiorgan failure. For cases of disseminated herpetic infections, antiviral therapy and



Директор
Львівська "ФармаСАНС Україна Інн"
Мельник Р.Б.

discontinuation of pms-FINGOLIMOD treatment is recommended. Treatment of zoster should follow current relevant guidelines.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

Cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), some of which have been fatal, have been reported in the post-marketing setting (see ADVERSE REACTIONS). PML is an opportunistic infection caused by JC virus (JCV) that typically only occurs in patients who are immunocompromised, which may be fatal or result in severe disability. In some of the reported cases, PML has occurred in patients who were not previously treated with natalizumab, which has a known association with PML, and in patients who had not previously taken or were not concomitantly taking any immunosuppressive or immunomodulatory medications. Other ongoing systemic medical conditions resulting in compromised immune system function were not reported in most of these cases. These cases of PML have occurred after approximately 2-3 years of treatment. The relationship between the risk of PML and duration of treatment is not known. The incidence rate for PML appears to be higher for patients in Japan; the reasons are currently unknown.

Physicians should be vigilant for clinical symptoms or MRI findings that may be suggestive of PML. If PML is suspected, pms-FINGOLIMOD treatment should be suspended until PML has been excluded. Typical symptoms associated with PML are diverse, progress over days to weeks, and include progressive weakness on one side of the body or clumsiness of limbs, disturbance of vision, and changes in thinking, memory, and orientation leading to confusion and personality changes.

MRI findings suggestive of PML may be apparent before clinical signs or symptoms. Cases of PML, diagnosed based on MRI findings and the detection of JCV DNA in the cerebrospinal fluid in the absence of clinical signs or symptoms specific to PML, have been reported in patients treated with MS medications associated with PML, including fingolimod hydrochloride. Many of these patients subsequently became symptomatic with PML. Therefore, monitoring with MRI for signs that may be consistent with PML may be useful, and any suspicious findings should lead to further investigation to allow for an early diagnosis of PML, if present. Before initiating treatment with pms-FINGOLIMOD, a recent MRI should be available. During routine MRI (in accordance with national and local recommendations), physicians should pay attention to PML suggestive lesions. Lower PML-related mortality and morbidity have been reported following discontinuation of another MS medication associated with PML in patients with PML who were initially asymptomatic compared to patients with PML who had characteristic clinical signs and symptoms at diagnosis. It is not known whether these differences are due to early detection and discontinuation of MS treatment or due to differences in disease in these patients.

Cryptococcal Meningitis

Cases of cryptococcal meningitis have been reported in the post-marketing setting, generally after approximately 2-3 years of treatment, but may occur earlier. The relationship between the risk of cryptococcal infection and the duration of treatment is not known (see ADVERSE REACTIONS). Some cases of cryptococcal meningitis have been fatal. Patients with symptoms and signs consistent with cryptococcal meningitis should undergo prompt diagnostic evaluation and appropriate treatment should be initiated if cryptococcal meningitis is diagnosed.



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк."
Мельниченко П.Б.

2021

Human Papilloma Virus

Human papilloma virus (HPV) infection, including papilloma, dysplasia, warts and HPV-related cancer, has been reported under treatment with fingolimod in the post-marketing setting (see ADVERSE REACTIONS). Due to the immunosuppressive properties of fingolimod, vaccination against HPV should be considered prior to treatment initiation with pms-FINGOLIMOD, taking into account vaccination recommendations. Cancer screening, including Pap test, is recommended as per standard of care.

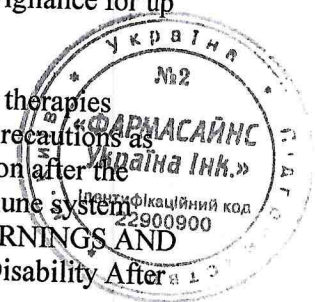
Vaccination

- The use of live attenuated vaccines during pms-FINGOLIMOD treatment and for two months after discontinuing treatment is not recommended due to the risk of infection from the vaccine (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Infections).
- Vaccination may be less effective during and for up to two months after discontinuing treatment with pms-FINGOLIMOD (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune, Immune System Effects Following Discontinuation of Treatment; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Immune System).
- For patients with negative IgG antibody test results for VZV due to no previous exposure or vaccination and who do not have contraindications for the vaccine, a full course of vaccination with varicella vaccine is recommended prior to commencing treatment with pms-FINGOLIMOD. Initiation of pms-FINGOLIMOD therapy should be postponed for one month after vaccination to allow the full effect of vaccination to occur (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Varicella Zoster Vaccination).
- The immunization recommendations (routine and specific risk groups) from the National Advisory Committee on Immunization (NACI) (<http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php>) and local infectious disease experts should be considered when evaluating the need for other vaccinations, before commencing and during treatment with pms-FINGOLIMOD.

Immune System Effects Following Discontinuation of Treatment

If a decision is made to stop treatment with pms-FINGOLIMOD, the physician and patient need to be aware that fingolimod remains in the blood and has pharmacodynamic effects, such as decreased lymphocyte counts for up to two months, following the last dose. Lymphocyte counts typically return to the normal range within 2 months of stopping therapy (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Immune System). Physicians should advise patients about the potential for increased risk of infections and necessary vigilance for up to two months after discontinuation of treatment with pms-FINGOLIMOD.

Because of the continuing pharmacodynamic effects of fingolimod, starting other therapies during the 2 months following stopping pms-FINGOLIMOD warrants the same precautions as concomitant treatment with pms-FINGOLIMOD. Use of immunosuppressants soon after the discontinuation of pms-FINGOLIMOD may lead to an additive effect on the immune system and, therefore, caution should be applied (see DRUG INTERACTIONS; and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Return of Disease Activity [Rebound] and Severe Increase in Disability After fingolimod Discontinuation).



Директор
 Підприємства "Фармацевтика Україна Інк"

Prior and Concomitant Treatment with Antineoplastic, Immunosuppressive or Immune-modulating Therapies

Coadministration of anti-neoplastic, immunosuppressive or immune-modulating therapies is not recommended due to the risk of additive immune system effects (see DRUG INTERACTIONS). For the same reason, corticosteroids should be coadministered with caution and specific decisions as to the dosage and duration of concomitant treatment should be based on clinical judgment. Coadministration of a short course of corticosteroids (up to 5 days as per study protocols) did not increase the overall rate of infection in patients treated with fingolimod in the Phase III clinical trials, compared to placebo.

When switching to or from another disease modifying therapy with immunosuppressive or immune modulating effects, the half-life and mode of action of pms-FINGOLIMOD and the other therapy must be considered in order to avoid an additive immune effect whilst at the same time minimizing risk of disease reactivation. Prior to initiating the new treatment, a recent CBC should be available to ensure any immune effects (e.g., cytopenia) of the discontinued therapy have resolved.

Beta interferon, glatiramer acetate or dimethyl fumarate

pms-FINGOLIMOD can generally be started immediately after discontinuation of beta interferon, glatiramer acetate or dimethyl fumarate provided that immune effects (e.g., cytopenia) from these therapies have resolved.

Natalizumab or teriflunomide

Elimination of natalizumab usually takes up to 2-3 months following discontinuation. Without an accelerated elimination procedure, clearance of teriflunomide from plasma can take several months (average: 8 months) and up to 2 years. Due to the long half-life of natalizumab or teriflunomide, caution regarding potential additive immune effects is required when switching patients from these therapies to pms-FINGOLIMOD. A careful case-by-case assessment regarding the timing of the initiation of pms-FINGOLIMOD treatment is recommended.

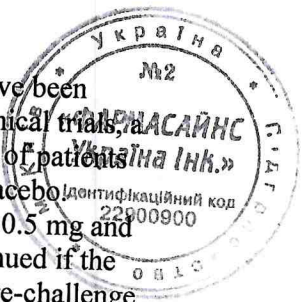
Alemtuzumab

Due to the characteristics and duration of alemtuzumab immune suppressive effects described in its Product Monograph, initiating treatment with pms-FINGOLIMOD after alemtuzumab is not recommended unless the benefits of pms-FINGOLIMOD treatment clearly outweigh the risks for the individual patient.

Hepatic/Biliary/Pancreatic

Liver Function

Increased hepatic enzymes, mostly alanine aminotransaminase (ALT) elevation, have been reported in multiple sclerosis patients treated with fingolimod hydrochloride. In clinical trials, a 3-fold the upper limit of normal (ULN) or greater elevation in ALT occurred in 8% of patients treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg, as compared to 2% of patients on placebo. Elevations 5-fold the ULN occurred in 2% of patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 1% of patients on placebo. In clinical trials, fingolimod hydrochloride was discontinued if the elevation exceeded 5 times the ULN. Recurrence of ALT elevations occurred with re-challenge



Handwritten signature and official stamp of the State Agency for Medicines and Medical Devices of Ukraine.

2031

in some patients, supporting a relationship to fingolimod. The majority of elevations occurred within 6-9 months of initiating treatment and serum transaminase levels returned to normal within approximately 2 months after discontinuation of fingolimod hydrochloride (see ADVERSE REACTIONS, Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings, Liver Function).

For all patients, recent (i.e., within last 6 months) transaminase and bilirubin levels should be available before initiation of treatment with pms-FINGOLIMOD. During treatment, liver enzymes should be evaluated every 3 months for the first year and periodically thereafter. If liver transaminases rise above 5 times the ULN, more frequent monitoring should be instituted, including serum bilirubin and alkaline phosphatase (ALP) measurement. With repeated confirmation of liver transaminases above 5 times the ULN, treatment with pms-FINGOLIMOD should be interrupted and only re-commenced once liver transaminase values have normalized. The benefits and risks of treatment should be re-assessed prior to re-initiation of treatment.

Patients who develop symptoms suggestive of hepatic dysfunction, such as unexplained vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine during treatment should have liver enzymes checked and pms-FINGOLIMOD should be discontinued if significant liver injury is confirmed (see ADVERSE REACTIONS, Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings, Liver Function).

Patients with pre-existing liver disease may be at an increased risk of developing elevated liver enzymes during pms-FINGOLIMOD treatment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).

Neoplasm

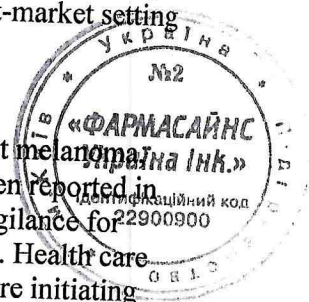
For patients treated with immunosuppressive or immune modulating drugs, there is potential for an increased risk of lymphomas and other malignancies, particularly of the skin.

Lymphoma

Cases of lymphoma, mainly Non-Hodgkin's Lymphoma, including both T-cell and B-cell types and CNS lymphoma, have been reported in clinical trials and in the post-marketing setting with fingolimod hydrochloride (see ADVERSE REACTIONS). The cases reported were heterogeneous in nature. The incidence of lymphoma (B-cell and T-cell) cases was higher in clinical trials than expected in the general population. Cutaneous T-cell lymphoma (including mycosis fungoides) has been reported with fingolimod hydrochloride in the post-market setting (see ADVERSE REACTIONS).

Basal Cell Carcinoma and Other Cutaneous Neoplasms

Basal cell carcinoma (BCC) and other cutaneous neoplasms, including malignant melanoma, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma have been reported in patients receiving fingolimod hydrochloride (see ADVERSE REACTIONS). Vigilance for cutaneous neoplasms is recommended in patients receiving pms-FINGOLIMOD. Health care professionals and patients are advised to monitor for suspicious skin lesions before initiating



Handwritten signature and official stamp of Pharmasayns Ukraine Inc.

treatment and regularly during treatment with pms-FINGOLIMOD, particularly for patients with risk factors for skin cancer. If a suspicious skin lesion is observed, it should be promptly evaluated.

Since there is a potential risk of malignant skin growths, patients treated with fingolimod should be cautioned against exposure to sunlight and ultraviolet light by wearing protective clothing and using a sunscreen with a high protection factor. These patients should not receive concomitant phototherapy with UV-B-radiation or PUVA-photochemotherapy.

Neurologic

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) have been reported at 0.5 mg dose in clinical trials and in the post-marketing setting. Symptoms reported included sudden onset of severe headache, nausea, vomiting, altered mental status, visual disturbances and seizure; status epilepticus has been reported in association with PRES. Symptoms of PRES are usually reversible but may evolve into ischemic stroke or cerebral hemorrhage. Delay in diagnosis and treatment may lead to permanent neurological sequelae. If PRES is suspected, pms-FINGOLIMOD should be discontinued.

Tumefactive Lesions

Cases of tumefactive lesions associated with MS relapse have been reported in the post-marketing setting. In case of severe relapses, MRI should be performed to exclude tumefactive lesions. Discontinuation of pms-FINGOLIMOD should be considered by the physician on a case-by-case basis taking into account individual benefits and risks.

Return of Disease Activity (Rebound) and Severe Increase in Disability After fingolimod Discontinuation

Severe increase in disability accompanied by multiple new lesions on MRI has been reported after discontinuation of fingolimod hydrochloride in the post-marketing setting. Patients in most of these reported cases did not return to the functional status they had before stopping fingolimod. The increase in disability generally occurred within 12 weeks after stopping fingolimod, but was reported up to and beyond 24 weeks after fingolimod discontinuation. Therefore, caution is indicated when stopping fingolimod therapy. Monitor patients for development of high disease activity and severe increase in disability following discontinuation of pms-FINGOLIMOD and begin appropriate treatment as needed.

Seizures

Caution should be exercised when administering pms-FINGOLIMOD to patients with pre-existing seizure disorder. In the pivotal studies, cases of seizures were reported at a greater incidence for fingolimod-treated patients compared to their respective control arms (see ADVERSE REACTIONS, Clinical Trials Adverse Reactions). It is not known whether these events were related to the effects of MS alone, to fingolimod, or to a combination of both.

Ophthalmologic



Handwritten signature and official stamp of 'Фармацевтска Україна Інк.'

Macular Edema

Macular edema (see ADVERSE REACTIONS, Macular edema) with or without visual symptoms has been reported in 0.4% of patients treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg compared to 0.1% of patients receiving placebo. Macular edema was diagnosed predominantly in the first 3-4 months of therapy. Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but others were asymptomatic and diagnosed on routine ophthalmic examination. Macular edema generally improved or resolved with or without treatment after drug discontinuation, but some patients had residual visual acuity loss even after resolution of macular edema. In clinical trials, treatment with fingolimod hydrochloride was discontinued when patients developed macular edema and was not re-initiated when the adverse event resolved.

An ophthalmic evaluation is recommended 3-4 months after treatment initiation. If patients report visual disturbances at any time while on fingolimod hydrochloride therapy, an evaluation of the fundus, including the macula, should be carried out (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Patient Counseling Information).

It is recommended that pms-FINGOLIMOD be discontinued if a patient develops macular edema. Continuation of treatment in patients with macular edema has not been evaluated. A decision on whether or not pms-FINGOLIMOD therapy should be re-initiated after resolution of macular edema needs to take into account the potential benefits and risks for the individual patient.

Macular Edema in Patients with History of Uveitis or Diabetes Mellitus

Patients with a history of uveitis and patients with diabetes mellitus are at increased risk of macular edema (see ADVERSE REACTIONS, Macular edema). Multiple sclerosis patients with concomitant diabetes mellitus were excluded from the clinical trials with fingolimod hydrochloride. In other clinical trials with fingolimod hydrochloride that included diabetic patients, the rate of macular edema was several-fold greater in diabetic patients compared to non-diabetic patients, and macular edema was twice as frequent in patients treated with fingolimod hydrochloride (diabetic and non-diabetic) compared to patients receiving control treatment.

In addition to an ophthalmic evaluation prior to initiating pms-FINGOLIMOD therapy and at 3-4 months after initiating treatment, regular follow-up evaluations are recommended for multiple sclerosis patients with diabetes mellitus or a history of uveitis while receiving pms-FINGOLIMOD therapy.

Respiratory

Dose-dependent reductions in forced expiratory volume over 1 second (FEV1) and diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) were observed in patients treated with fingolimod hydrochloride as early as 1 month after treatment initiation (see ADVERSE REACTIONS, Respiratory). The changes in FEV1 appear to be reversible after treatment discontinuation, but there is insufficient information to determine the reversibility of the decrease of DLCO after drug discontinuation.

Spirometric evaluation of respiratory function and evaluation of DLCO should be performed during therapy with pms-FINGOLIMOD if clinically indicated.



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
Мельник П.Б.

Multiple sclerosis patients with compromised respiratory function (e.g., pulmonary fibrosis, diagnosis of active pulmonary disease, abnormal pulmonary function tests) were excluded from fingolimod hydrochloride clinical trials.

pms-FINGOLIMOD should be used with caution in patients with severe respiratory disease, pulmonary fibrosis, moderate and severe asthma or chronic obstructive pulmonary disease (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Pulmonary Function).

Metabolic

Total Cholesterol, LDL Cholesterol, and Triglycerides

Fingolimod treatment results in increased levels of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides (see ADVERSE REACTIONS, Cholesterol and Triglycerides). These observations should be taken into consideration when treating patients with pre-existing hyperlipidemia, atherosclerosis, or ischemic heart disease.

Psychiatric

Depression and Suicidal Ideation

Depression and suicidal ideation are known to occur at an increased frequency in the MS population. A relationship between the occurrence of depression and/or suicidal ideation and the use of fingolimod hydrochloride in the MS population has not been established. Patients, families and caregivers of patients being treated with pms-FINGOLIMOD should be advised to monitor for the emergence of any symptoms of depression and/or suicidal ideation and report such symptoms immediately to healthcare providers, for prompt evaluation.

Sexual Function/Reproduction

Labor and Delivery

There are no data on the effects of fingolimod on labor and delivery.

Infertility

Data from preclinical studies does not suggest that fingolimod would be associated with an increased risk of reduced fertility.

Female Reproductive Toxicity

Based on animal data, fingolimod hydrochloride is potentially teratogenic (see CONTRAINDICATIONS; and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women).

Male Reproductive Toxicity

Available data do not suggest that fingolimod hydrochloride would be associated with an increased risk of male-mediated fetal toxicity.



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк.»
Менеджер

Special Populations

Women of Childbearing Potential / Contraception

pm-FINGOLIMOD is contraindicated in women who are pregnant or of childbearing potential not using effective contraception (see CONTRAINDICATIONS). Therefore, before initiation of treatment in women of childbearing potential, a negative pregnancy test result must be available, and counselling should be provided regarding the serious risk to the fetus. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and for 2 months after discontinuation of pms-FINGOLIMOD, since fingolimod takes approximately 2 months to eliminate from the body after treatment discontinuation (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Immune System). If the woman becomes pregnant while taking this drug, the patient must be apprised of the risk to the fetus.

Pregnant Women

pms-FINGOLIMOD is contraindicated in women who are pregnant or of childbearing potential not using effective contraception (see CONTRAINDICATIONS). There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

Available human data (post-marketing data and pregnancy registry information) suggest that use of fingolimod is associated with an increased risk of overall major congenital malformation (approximately 5%) when administered during pregnancy in comparison with the prevalence observed in the general population (2 – 4%).

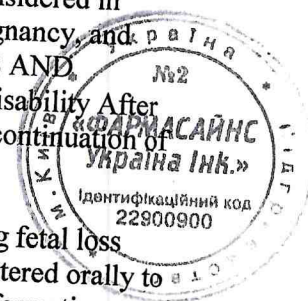
The pattern of malformation reported for fingolimod is similar to that observed in the general population; however, increased prevalence of the following specific major malformations was noted:

- Congenital heart disease such as atrial septal defects
- Renal abnormalities
- Musculoskeletal abnormalities

If a female becomes pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, treatment must be discontinued.

pms-FINGOLIMOD must be discontinued 2 months before planning a pregnancy. Medical advice should be given regarding the risk of harmful effects on the fetus associated with treatment and medical follow-up examination should be performed (e.g., ultrasonography examination). Also, the possibility of severe exacerbation of disease should be considered in females discontinuing pms-FINGOLIMOD, because of pregnancy or planned pregnancy, and patients should consult their physicians on potential alternatives (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Return of Disease Activity [Rebound] and Severe Increase in Disability After fingolimod Discontinuation; and Immune, Immune System Effects Following Discontinuation of Treatment).

Animal studies have shown that fingolimod induced reproductive toxicity including fetal loss and teratogenicity, when given to pregnant animals. When fingolimod was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, increased incidences of fetal malformations and embryo-fetal lethality were observed starting at doses corresponding to 2 times the exposure in humans at the recommended dose of 0.5 mg. The most common fetal visceral malformations



Директор
 Підприємства «Фармацевтика Інк.»
 Мельник С.В.

in rats included persistent truncus arteriosus and ventricular septal defect. Oral administration of fingolimod to pregnant rabbits during organogenesis resulted in increased incidences of embryo-fetal lethality and fetal growth retardation starting at doses similar to the exposure in humans at the recommended dose of 0.5 mg (see TOXICOLOGY).

Pregnancy Exposure Registry

There is a registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to pms-FINGOLIMOD during pregnancy. If a patient becomes pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, physicians are encouraged to report this event by calling the pms-FINGOLIMOD Pregnancy Registry at 1-888-550-6060.

Nursing Women

Fingolimod is excreted in the milk of animals treated during lactation. There are no data on the effects of fingolimod hydrochloride on the breastfed child or the effects of fingolimod hydrochloride on milk production. Since many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse drug reactions to fingolimod in nursing infants, women receiving pms-FINGOLIMOD should not breast feed.

Hepatic Impairment

pms-FINGOLIMOD is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) (see CONTRAINDICATIONS). Although no dose adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating treatment with pms-FINGOLIMOD in these patients (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).

Patients with pre-existing liver disease were excluded from MS clinical trials and it is not known if these patients are at an increased risk of developing elevated liver function tests, more severe liver injury, or other adverse events during treatment with pms-FINGOLIMOD (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic).

Renal Impairment

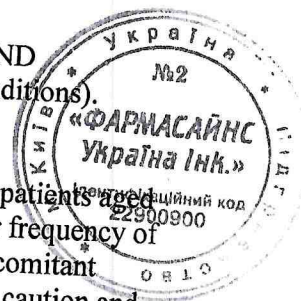
Caution is recommended when using pms-FINGOLIMOD in patients with severe renal impairment (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).

Pediatrics (< 18 years of age)

pms-FINGOLIMOD is not indicated for use in pediatric patients (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).

Geriatrics (> 65 years of age)

Clinical studies of fingolimod hydrochloride did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to assess efficacy and safety in this age group. Due to the greater frequency of reduced hepatic, renal, immune, pulmonary and cardiovascular function, other concomitant diseases and concomitant drug therapy, treatment with pms-FINGOLIMOD merits caution and may necessitate additional or more frequent monitoring in geriatric patients (see CONTRAINDICATIONS; and WARNINGS AND PRECAUTIONS).



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк."
Малюк О.Б.

2031

Patient Counseling Information

Consumer Information is included in the package of pms-FINGOLIMOD dispensed to the patient. Patients receiving pms-FINGOLIMOD should also be given the following information by the physician and/or pharmacist:

1. General

Summarize for patients the benefits and potential risks of treatment with pms-FINGOLIMOD.

Tell patients to take pms-FINGOLIMOD once daily as prescribed. Tell patients not to discontinue pms-FINGOLIMOD without first discussing this with the prescribing physician.

2. First-dose Cardiovascular Effects and Monitoring

Advise patients that initiation of fingolimod treatment results in a decrease in heart rate. Inform patients that they will need to have their heart rate and blood pressure monitored in the doctor's office or other medical facility for at least 6 hours after the first dose, and that they will be required to have an ECG performed prior to dosing and at the end of the 6-hour monitoring period. Also inform patients that in case of abnormal ECG recording, very slow heart rate at the end of the 6-hour observation period, or symptoms of bradyarrhythmia they will need to be monitored longer, possibly overnight, until findings have resolved. Symptoms of bradyarrhythmia may include dizziness or palpitations. Advise patients that if fingolimod is discontinued for more than two weeks, effects similar to those observed on treatment initiation may be seen and observation for at least 6 hours, including periodic assessment of heart rate, will be needed on treatment re-initiation.

3. Risk of Infections

Inform patients that they may be more likely to get infections when taking pms-FINGOLIMOD, and that they should contact their physician if they develop symptoms of infection. Advise patients that there is the potential for additive immune system effects if corticosteroid therapy is required. Advise patients that the use of some vaccines should be avoided during treatment with pms-FINGOLIMOD and for 2 months after discontinuation. Advise patients who have not had chickenpox or vaccination with varicella vaccine that the vaccination is recommended prior to commencing treatment with pms-FINGOLIMOD.

4. Blood Pressure Increase

Advise patients that an increase in blood pressure could occur during chronic treatment with pms-FINGOLIMOD and that regular monitoring of blood pressure should be undertaken.

5. Liver Enzyme Increases

Inform patients that pms-FINGOLIMOD may increase liver enzymes. Advise patients that regular blood testing will be performed and that they should contact their physician if they



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк»
Молодцова І.Б.

have any unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or jaundice and/or dark urine during treatment.

6. Macular Edema

Advise patients that pms-FINGOLIMOD may cause macular edema, and that they should contact their physician if they experience any changes in their vision. Inform patients with diabetes mellitus or a history of uveitis that their risk of macular edema is increased.

7. Respiratory Effects

Advise patients that they should contact their physician if they experience new onset or worsening dyspnea.

8. Fetal Risk

Fingolimod has been shown to be potentially teratogenic in animal studies. It is contraindicated in women of childbearing potential not using effective contraception and in pregnant women.

- A negative pregnancy test must be confirmed prior to starting treatment, and it must be repeated at suitable intervals.
- Women of childbearing potential must be counselled before treatment initiation and regularly thereafter about the serious risks of fingolimod to the fetus.
- Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and for 2 months following treatment discontinuation.
- While on treatment, females must not become pregnant. If a patient becomes pregnant while on treatment, pms-FINGOLIMOD must be discontinued. When stopping pms-FINGOLIMOD treatment due to pregnancy or for planning a pregnancy, the possible return of disease activity should be considered. Medical advice must be given regarding the risk of harmful effects to the fetus associated with fingolimod treatment and ultrasonography examinations should be performed.
- pms-FINGOLIMOD must be stopped 2 months before planning a pregnancy.

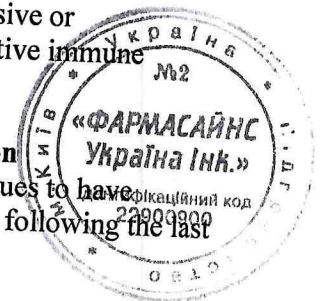
9. Drug Interactions

Advise patients that concomitant use of certain cardiac medications may increase the risk of bradyarrhythmia with first-dose administration of pms-FINGOLIMOD and ask them to provide information on all medications currently being taken.

Advise patients that coadministration of anti-neoplastic, immunosuppressive or immunomodulating therapies is not recommended due to the risk of additive immune system effects.

10. Persistence of pms-FINGOLIMOD Effects after Drug Discontinuation

Advise patients that pms-FINGOLIMOD remains in the blood and continues to have effects, including decreased blood lymphocyte counts, for up to 2 months following the last dose.



Директор
 Підприємства "Фармасаїнс Україна Інк."

2031

11. Risk of Skin Cancer

Inform patients that cases of skin cancers have been reported in MS patients treated with fingolimod hydrochloride therefore, patients should monitor and report any suspicious lesion before treatment initiation and during fingolimod treatment. Advise patients to limit their exposure to sunlight and UV rays through appropriate protective clothing and application of sunscreen with a high degree of UV protection.

12. Cases of PML

Inform patients that cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have occurred after approximately 2-3 years of monotherapy treatment although an exact relationship with the duration of treatment is unknown.

13. Risk of Return of Disease Activity and Severe Increase in Disability

Inform patients that after fingolimod treatment is stopped, symptoms of MS can return and may become worse compared to before or during treatment. Advise patients that they should contact their physician if their MS symptoms get worse after stopping pms-FINGOLIMOD.

14. Symptoms of PRES

Inform patients that the symptoms of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) may include sudden onset of severe headache, confusion, seizures and vision changes.

15. Risk of Tumefactive Lesions

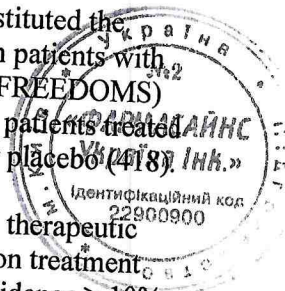
Inform patients that a condition with unusually large brain lesions associated with MS relapse have been rarely reported in patients treated with fingolimod (a condition called tumefactive lesions). Advise patients that in case of severe relapse, a MRI scan may be performed to evaluate this condition and a decision to stop treatment can be made on a case by case basis.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

A total of 1,703 patients on fingolimod hydrochloride (0.5 or 1.25 mg dose) constituted the safety population in the two Phase III studies (D2301 and D2302) for approval in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (see CLINICAL TRIALS). Study D2301 (FREEDOMS) was a 2-year placebo-controlled clinical study involving 1,272 multiple sclerosis patients treated with fingolimod (854: 425 on fingolimod 0.5 mg, 429 on fingolimod 1.25 mg) or placebo (418).

In this study, the most serious adverse events (AEs) for the 0.5 mg recommended therapeutic dose were infections, macular edema, and bradycardia or atrioventricular blocks on treatment initiation (see WARNINGS AND PRECAUTIONS). The most frequent AEs (incidence $\geq 10\%$ and more frequent than with placebo) reported with the 0.5 mg dose were headache, influenza, diarrhea, back pain, liver enzyme elevations and cough. The only adverse event that led to more



Львівська
Фармація
Підприємство "Фармація Україна ІЛК"
[Signature]

204

than 1% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg to stop therapy was serum transaminase elevations, leading to drug discontinuation in 3.8% of patients.

Study D2302 (TRANSFORMS) was a 1-year controlled study using interferon beta-1a as comparator involving 1,280 patients with multiple sclerosis treated with fingolimod (849: 429 on fingolimod 0.5 mg, 420 on fingolimod 1.25 mg) or interferon beta-1a (431). In Study D2302, the most frequently reported AEs ($\geq 10\%$), serious AEs and AEs leading to discontinuation were generally similar to those reported in placebo-controlled studies, taking into account the differences in study duration.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions, the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Treatment emergent adverse events (AEs) are listed according to MedDRA system organ class.

Table 1: Treatment-Emergent AEs Occurring in $\geq 1\%$ of Patients in Study D2301, and Reported for Fingolimod Hydrochloride 0.5 mg at $\geq 1\%$ Higher Rate than for Placebo.

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 418 (%)	Fingolimod 0.5mg N = 425 (%)
Infections		
Influenza viral infections	41 (9.8)	55 (12.9)
Bronchitis	15 (3.6)	34 (8.0)
Sinusitis	19 (4.5)	28 (6.6)
Gastroenteritis	13 (3.1)	19 (4.5)
Pneumonia*	1 (0.2)	2 (0.5)
Herpes viral infections*	33 (7.9)	37 (8.7)
Tinea infections	6 (1.4)	16 (3.8)
Cardiac Disorders		
Bradycardia	4 (1.0)	15 (3.5)
Nervous System Disorders		
Headache	96 (23.0)	107 (25.2)
Dizziness	23 (5.5)	31 (7.3)
Paresthesia	18 (4.3)	23 (5.4)
Migraine	6 (1.4)	20 (4.7)
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea	31 (7.4)	50 (11.8)
General Disorders and Administration Site Conditions		
Asthenia	5 (1.2)	14 (2.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Back pain	29 (6.9)	50 (11.8)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Eczema	8 (1.9)	14 (3.3)
Alopecia	10 (2.4)	15 (3.5)
Pruritus	5 (1.2)	11 (2.6)



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
Мельник І.Б.

Primary System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 418 (%)	Fingolimod 0.5mg N = 425 (%)
Investigations		
Alanine transaminase (ALT) increased	16 (3.8)	43 (10.1)
Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased	4 (1.0)	22 (5.2)
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	14 (3.3)
Weight decreased	14 (3.3)	20 (4.7)
Blood triglycerides increased	5 (1.2)	11 (2.6)
Liver function test abnormal	1 (0.2)	6 (1.4)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	34 (8.1)	43 (10.1)
Dyspnea	19 (4.5)	34 (8.0)
Psychiatric Disorders		
Depression	28 (6.7)	33 (7.8)
Eye Disorders		
Eye pain	6 (1.4)	11 (2.6)
Vision blurred	6 (1.4)	15 (3.5)
Vascular Disorders		
Hypertension	16 (3.8)	27 (6.4)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Leucopenia	1 (0.2)	12 (2.8)
Lymphopenia	2 (0.5)	15 (3.5)

* Plausible relationship to study drug

Infections

In the two-year multiple sclerosis clinical trial, the overall rate of infections (72%) and serious infections (2%) at the 0.5 mg dose was similar to placebo. However, bronchitis and pneumonia were more common in fingolimod hydrochloride-treated patients (Table 1).

There have been very rare fatal cases of VZV infections in patients taking fingolimod hydrochloride (at the recommended dose or higher doses used in clinical trials). These patients received prolonged concomitant corticosteroid use (more than 5 days) for treatment of multiple sclerosis relapses.

There have been very rare cases of other herpes viral infections with fatal outcome. Some cases of disseminated herpes infections have been reported, including fatal cases, with one case at the 0.5 mg dose (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Herpetic Infections).

Human papilloma virus (HPV) infection, including papilloma, dysplasia, warts and HPV-related cancer, has been reported under treatment with fingolimod in the post-marketing setting (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Human Papilloma Virus).

Macular Edema

In clinical trials, macular edema occurred in 0.4% of patients treated with the recommended fingolimod hydrochloride dose of 0.5 mg, 1.1% of patients treated with the higher 1.25 mg dose and in 0.1% of patients that received placebo.



The majority of cases in multiple sclerosis clinical trials occurred within the first 3-4 months of therapy. Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but others were asymptomatic and diagnosed on routine ophthalmic examination. Treatment with fingolimod hydrochloride was discontinued in all cases of macular edema. The macular edema generally improved or resolved spontaneously after drug discontinuation. The risk of recurrence after re-challenge has not been evaluated (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Ophthalmologic).

Macular edema incidence is increased in multiple sclerosis patients with a history of uveitis (approximately 20% in those with a history of uveitis vs. 0.6% without a history of uveitis).

Patients with diabetes mellitus were excluded from multiple sclerosis clinical trials. In renal transplant clinical studies where patients with diabetes mellitus were included, the incidence of macular edema was several-fold greater in patients with diabetes compared to non-diabetic patients. In addition, therapy with fingolimod 2.5 mg and 5 mg resulted in a 2-fold increase in the incidence of macular edema in those studies. Multiple sclerosis patients with diabetes mellitus are therefore expected to be at a higher risk for macular edema (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Ophthalmologic).

ECG Findings

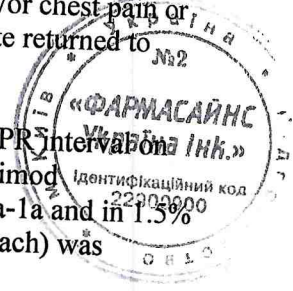
Fingolimod hydrochloride was associated with PR interval prolongation, QTc interval prolongation, and decreased heart rate (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; DRUG INTERACTIONS, Pharmacodynamic Interactions; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart Rate and Rhythm; and Thorough QT Study).

Bradycardia

Initiation of fingolimod hydrochloride treatment results in a reversible decrease in heart rate that may also be associated with AV conduction delays (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; DRUG INTERACTIONS, Pharmacodynamic Interactions; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart Rate and Rhythm).

In multiple sclerosis clinical trials, the mean maximum decrease in heart rate after taking the first dose was seen within 6 hours post-dose, with a decline in the mean heart rate of 8 beats per minute for fingolimod hydrochloride 0.5 mg at 5 h post-dosing. The placebo-adjusted change in mean hourly heart rate at 6 h post-dosing was approximately 13 beats per minute according to 24 h Holter monitoring. The second dose may result in a slight further decrease. Patients who experienced bradycardia were generally asymptomatic, but some patients experienced mild to moderate symptoms, including hypotension, dizziness, fatigue, palpitations, and/or chest pain or chest discomfort, which resolved within the first 24 hours of treatment. Heart rate returned to baseline within 1 month of chronic dosing.

In the multiple sclerosis clinical trial program first-degree AV block (prolonged PR interval on ECG) was detected following drug initiation in 4.7% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg, in 2.8% of patients receiving intramuscular interferon beta-1a and in 1.5% of patients receiving placebo. Second-degree AV block Mobitz type 1 (Wenckebach) was detected in 0.2% of patients on fingolimod 0.5 mg.



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк.»
Мельник Б.

2043

Isolated reports of complete AV block during the 6-hour observation period and delayed onset cardiac events, including transient asystole and unexplained death within 24 hours of the first dose, have been reported during post-marketing experience (see ADVERSE REACTIONS, Post-Market Adverse Events). These events were confounded by concomitant and/or pre-existing disease, and the relationship to fingolimod hydrochloride cannot be excluded.

The conduction abnormalities observed both in clinical trials and post-marketing were typically transient, asymptomatic and resolved within 24 hours. Although most patients in clinical trials did not require medical intervention, one patient on the 0.5 mg dose received isoprenaline (isoproterenol) for an asymptomatic 2nd-degree Mobitz I AV block.

Blood Pressure

Fingolimod hydrochloride is associated with a decrease of blood pressure after the first dose. Chronic treatment is associated with an increase in blood pressure.

On the first day of treatment in multiple sclerosis clinical trials, fingolimod hydrochloride was associated with a decrease in systolic, diastolic, and mean arterial BP, starting at 1-hour post-dose, reaching its maximal decrease after 4-5 hours. The maximal decrease from pre-dose values in mean arterial BP was 3.5 mmHg (5 hours post-dose) in the fingolimod hydrochloride 0.5 mg group compared to a maximal mean decrease of 1.8 mmHg (4 hours post-dose) in the placebo group (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Blood Pressure). Cases of syncope were also reported after the first dose of fingolimod in the post-marketing setting.

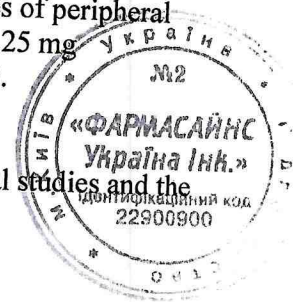
In multiple sclerosis clinical trials fingolimod hydrochloride 0.5 mg was associated with increases of approximately 2 mmHg in systolic pressure, and 1 mmHg in diastolic pressure manifesting after approximately 1 month of treatment initiation. These increases persisted with continued treatment. In controlled studies involving 854 multiple sclerosis patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 511 multiple sclerosis patients on placebo, hypertension was reported as an adverse reaction in 5% of patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg and in 3% of patients on placebo.

Vascular Events

Rare cases of ischemic stroke and hemorrhagic stroke have been reported in patients treated with fingolimod hydrochloride in clinical trials and in the post-marketing setting. The relationship to fingolimod hydrochloride remains uncertain. In phase III clinical trials, rare cases of peripheral arterial occlusive disease occurred in patients receiving fingolimod at doses of 1.25 mg (2.5 times the recommended dose) and 5.0 mg (10 times the recommended dose).

Neoplasms

There have been cases of cutaneous neoplasms and lymphoma reported in clinical studies and the post-marketing setting (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neoplasms).



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інн."
Місцевість: І.Б.

Basal cell carcinoma and other cutaneous neoplasms

In pooled data from the two placebo-controlled Phase III clinical trials, D2301 (FREEDOMS) and D2309 (FREEDOMS II), basal cell carcinoma has been reported in 14/783 (1.8%) patients receiving fingolimod, and in 5/773 (0.6%) patients on placebo.

During Phase III placebo-controlled clinical trials there was no difference in the frequency of melanoma in patients treated with fingolimod for up to 2 years, compared to patients receiving placebo. In open label clinical trials and in the post-marketing setting, melanoma has been reported in a small number of patients, who were treated with fingolimod, and who had no apparent risk factors, signs of melanoma at treatment initiation or concurrent medical conditions (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neoplasm).

Kaposi's sarcoma has been reported in clinical trials and in the post-marketing setting in patients treated with fingolimod who did not have risk factors commonly associated with Kaposi's sarcoma.

Lymphoma

Cases of lymphoma have been reported in clinical studies and the post-marketing setting. The reported lymphoma cases were heterogeneous in nature, mainly Non-Hodgkin's Lymphoma, including B-cell and T-cell lymphomas. Cases of cutaneous T-cell lymphoma (including mycosis fungoides) have been observed in the post-marketing setting.

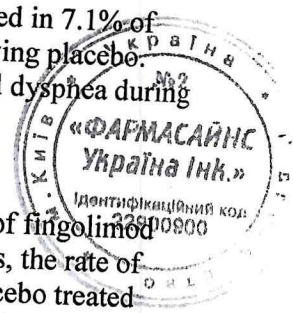
Respiratory System

Dose-dependent reductions in forced expiratory volume over 1 second (FEV1) and diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) were observed in patients treated with fingolimod hydrochloride as early as 1 month after treatment initiation (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Respiratory). At Month 24, the reduction from baseline in the percent of predicted values for FEV1 was 3.1% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 2.0% for placebo, corresponding to a mean decrease of 150 mL/s and 120 mL/s, respectively. For DLCO, the reductions from baseline in percent of predicted values at Month 24 were 3.8% for P fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 2.7% for placebo. The changes in FEV1 appear to be reversible after treatment discontinuation, but there is insufficient information to determine the reversibility of the decrease of DLCO after drug discontinuation.

In the 24-month multiple sclerosis placebo-controlled trial, dyspnea was reported in 7.1% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 4.5% of patients receiving placebo. Several patients discontinued fingolimod hydrochloride because of unexplained dyspnea during the extension (uncontrolled) studies.

Seizures

Cases of seizures, including status epilepticus, have been reported with the use of fingolimod hydrochloride in clinical trials and in the post-marketing setting. In clinical trials, the rate of seizures was 0.9% in fingolimod hydrochloride treated patients and 0.3% in placebo treated patients. It is unknown whether these events were related to the effects of multiple sclerosis alone, to fingolimod, or to a combination of both.



Директор
Підприємства «Фармасаїнс Україна Інк.»
Мед. С. Г. [Signature]

2045

Other Adverse Events Observed During Double-Blind, Controlled Clinical Trials in MS

The D2309 study (FREEDOMS II) was a 2-year prospective, double blind study designed to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of two doses of fingolimod (1.25 mg and 0.5 mg) compared with placebo in patients with RRMS. This Phase III study was completed after the approval of the fingolimod. The three arms of the study were fingolimod 1.25 mg (n = 370); fingolimod 0.5 mg (n = 358) and placebo (n = 355). The safety data from the study were very consistent with the D2301 study. In this study, the incidence of increased AST adverse events was higher for fingolimod (0.5 mg) than placebo (3.1% vs. 1.4%).

Post-Market Adverse Reactions

The following adverse reactions have been reported during post-marketing experience:

Cardiac Disorders

Isolated reports of transient, spontaneously resolving complete AV block have been observed during the six-hour observation period with fingolimod hydrochloride. Isolated delayed onset events, including transient asystole and unexplained death, have occurred within 24 hours of the first dose of fingolimod hydrochloride. These cases have been confounded by concomitant medications and/or pre-existing disease, but the relationship to fingolimod hydrochloride cannot be excluded.

Infections and Infestations

Hemophagocytic syndrome with fatal outcome has been reported with fingolimod treatment in the context of infection. Hemophagocytic syndrome is a rare condition that has been described in association with infections and a variety of autoimmune disease and cases have been reported in patients with MS.

Cases of infections with opportunistic viral (e.g., VZV, JCV causing PML, HSV), fungal (e.g., cryptococci including cryptococcal meningitis), or bacterial (e.g., atypical mycobacterium) pathogens, have been reported some of which have been fatal (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune).

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions, including rash, urticaria and angioedema upon treatment initiation

Gastrointestinal Disorders

Nausea.

Hematologic

Thrombocytopenia.

Investigations

Weight decreased



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
Мелехівка

204E

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders
Myalgia and arthralgia.

Nervous System Disorders

Severe exacerbation of disease after fingolimod discontinuation, posterior reversible encephalopathy syndrome, seizures including status epilepticus (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Neoplasms, Benign, Malignant, and Unspecified (Including Cysts and Polyps)

melanoma, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, CNS lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma (including mycosis fungoides).

Because adverse reactions identified during post-marketing use are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to drug exposure.

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

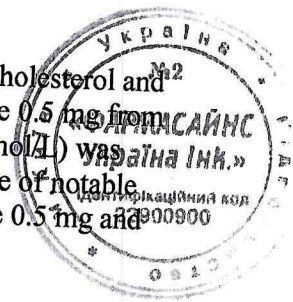
Liver Function

Increased hepatic enzymes (mostly ALT elevation) have been reported in multiple sclerosis patients treated with fingolimod hydrochloride. In clinical trials, patients treated with fingolimod hydrochloride experienced an asymptomatic elevation in serum levels of ALT, irrespective of adverse event reporting. Three-fold or greater increases in ALT were seen in 8.5% of patients receiving fingolimod hydrochloride 0.5 mg compared to 1.7% of those on placebo while ≥ 5 -fold elevations were seen in 1.9% and 1.0% of patients, respectively, in the two-year placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. The majority of ALT elevations occurred within 6-9 months of initiating treatment with fingolimod hydrochloride. Findings were similar, but less frequent for AST and GGT.

ALT levels returned to normal after discontinuation of fingolimod hydrochloride within approximately 2 months. In a small number of patients (2 patients on fingolimod hydrochloride 0.5 mg), who experienced liver transaminase elevations of $\geq 5x$ ULN and who continued on fingolimod hydrochloride therapy, the ALT levels returned to normal within approximately 5 months (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic).

Cholesterol and Triglycerides

In the 24-month placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial D2301, total cholesterol and triglyceride levels were increased during treatment with fingolimod hydrochloride 0.5 mg from Week 2 to Month 24. The incidence of notable high cholesterol levels (> 6.21 mmol/L) was 39.6% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 31.9% for placebo. The incidence of notable high triglyceride levels (> 3.39 mmol/L) was 13.7% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 7.5% for placebo.



Директор
Підприємства "Фармсайнс Україна Інк."
Меленко О.Б.

DRUG INTERACTIONS

Overview

Pharmacodynamic Interactions

Anti-neoplastic, immunosuppressive or immune-modulating drugs

Coadministration of anti-neoplastic, immunosuppressive or immune modulating therapies is not recommended due to the risk of additive immune system effects. Caution should also be applied when switching patients from long-acting therapies with immune effects such as natalizumab, teriflunomide or mitoxantrone (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune).

Coadministration of a short course of corticosteroids (up to five days as per study protocol) to treat relapses did not increase the overall rate of infection in patients treated with fingolimod in the Phase III clinical trials, compared to placebo (see WARNINGS AND PRECAUTIONS; and ADVERSE REACTIONS). Patients should be reminded of the potential for increased risk of infection due to the risk of additive immune system effects of corticosteroids.

Heart rate lowering drugs

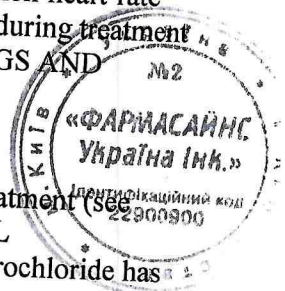
Fingolimod hydrochloride treatment results in PR interval prolongation during the first week and heart rate decrease during the first month of treatment. Due to potential additive effects on heart rate or cardiac conduction, pms-FINGOLIMOD should not be used concomitantly with heart rate lowering drugs (e.g., antiarrhythmics, beta blockers, calcium channel blockers) (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Heart Rate and Rhythm).

Fingolimod has been studied in combination with atenolol or diltiazem. When a single dose of fingolimod 5 mg/day was used with atenolol 50 mg/day (steady-state) in an interaction study in healthy volunteers, there was an additional 15% reduction of heart rate at fingolimod treatment initiation, an effect not seen with diltiazem 240 mg/day (steady-state).

pms-FINGOLIMOD should not be initiated in patients receiving beta-blockers, heart-rate-lowering calcium channel blockers (such as verapamil or diltiazem), or other substances that may decrease heart rate (e.g., digoxin, cholinesterase inhibitors, or pilocarpine) because of the potential additive effects on heart rate. If treatment with pms-FINGOLIMOD is considered necessary, advice from a cardiologist should be sought regarding the switch to a non-heart-rate lowering drug or for appropriate monitoring (e.g., at least overnight monitoring) during treatment initiation, if the heart-rate-lowering drugs cannot be discontinued (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular).

QTc-prolonging drugs

pms-FINGOLIMOD may result in QTc prolongation during the first month of treatment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacodynamics, Thorough QT Study). Fingolimod hydrochloride has not been studied in patients treated with drugs that prolong the QT interval.



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
Місцева П.Б.

Class Ia antiarrhythmics (e.g., quinidine, disopyramide) and Class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol) may prolong the QTc interval and have been associated with cases of *torsades de pointes* in patients with bradycardia and these drugs were excluded from use in multiple sclerosis clinical trials. Since initiation of fingolimod hydrochloride treatment results in both a decreased heart rate and a prolongation of QTc interval, pms-FINGOLIMOD should not be used concomitantly with Class Ia or Class III drugs (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Bradyarrhythmia).

The initiation of treatment with pms-FINGOLIMOD in a patient taking other types of QTc-prolonging drugs should be avoided. If a decision is made to undertake treatment such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment, to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring, which should be at least overnight.

In addition to the Class Ia and Class III antiarrhythmic drugs, other drugs that have been associated with QTc interval prolongation and/or *torsade de pointes* include, but are not limited to, the examples found below. Chemical/pharmacological classes are listed if some, although not necessarily all, class members have been implicated in QTc prolongation and/or *torsade de pointes*:

Class IC antiarrhythmics (e.g., flecainide, propafenone); antipsychotics (e.g., chlorpromazine, haloperidol); antidepressants (e.g., fluoxetine, tricyclic/tetracyclic antidepressants, amitriptyline, imipramine, maprotiline); opioids (e.g., methadone); macrolide antibiotics and analogues (e.g., erythromycin, clarithromycin, tacrolimus); quinolone antibiotics (e.g., ciprofloxacin); antimalarials (e.g., quinine, chloroquine); azole antifungals (e.g., ketoconazole); domperidone; 5-HT3 receptor antagonists (e.g., ondansetron); tyrosine kinase inhibitors (e.g., sunitinib); histone deacetylase inhibitors (e.g., vorinostat); beta-2 adrenoceptor agonists (e.g., salmeterol).

Current information sources should be consulted for newly approved drugs that prolong the QT/QTc interval, as well as for older drugs for which this effect has recently been established.

Vaccines

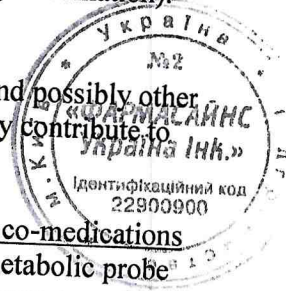
During and for up to 2 months after treatment with pms-FINGOLIMOD vaccination may be less effective. The use of live attenuated vaccines may carry the risk of infection and should therefore also be avoided during pms-FINGOLIMOD treatment and for up to 2 months after treatment with pms-FINGOLIMOD (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Immune, Vaccination).

Pharmacokinetic Interactions

Fingolimod is primarily cleared via human cytochrome P450 4F2 (CYP4F2) and possibly other CYP4F isoenzymes. *In vitro* studies in hepatocytes indicated that CYP3A4 may contribute to fingolimod metabolism in the case of strong induction of CYP3A4.

Potential of fingolimod and fingolimod-phosphate to inhibit the metabolism of co-medications

In vitro inhibition studies using pooled human liver microsomes and specific metabolic probe substrates demonstrated that fingolimod and fingolimod-phosphate have little or no capacity to inhibit the activity of CYP enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, or CYP4A9/11 [fingolimod only]). Therefore,



Директор
Підприємства "ФармаСайнс Україна Інк."
Мелітове МБ

2049

fingolimod and fingolimod-phosphate are unlikely to reduce the clearance of drugs that are mainly cleared through metabolism by the major CYP isoenzymes.

Potential of fingolimod and fingolimod-phosphate to induce its own and/or the metabolism of co-medications

Fingolimod was examined for its potential to induce human CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2, and ABCB1 (P-gp or P-glycoprotein) mRNA and CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 activity in primary human hepatocytes. Fingolimod did not induce mRNA or activity of the different CYP enzymes and ABCB1 with respect to the vehicle control. Therefore, no clinically relevant induction of the tested CYP enzymes or ABCB1 (P-gp) by fingolimod is expected at therapeutic concentrations. *In vitro* experiments did not provide an indication of CYP induction by fingolimod-phosphate.

Potential of fingolimod and fingolimod-phosphate to inhibit the active transport of co-medications

Based on *in vitro* data, fingolimod, as well as fingolimod-phosphate are not expected to inhibit the uptake of co-medications and/or biologics transported by the organic anion transporting polypeptides 1B1 and 1B3 (OATP1B1, OATP1B3) or the sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP). Similarly, they are not expected to inhibit the efflux of co-medications and/or biologics transported by the breast cancer resistance protein (BCRP), the bile salt export pump (BSEP), the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) or P-glycoprotein (P-gp) at therapeutic concentrations.

Drug-Drug Interactions

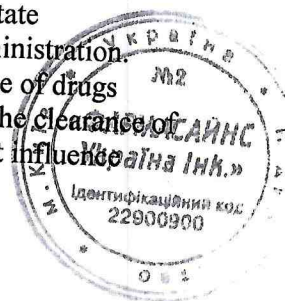
Oral Contraceptives

In an open label two-period study, healthy female volunteers (n = 31) on a steady regimen of oral contraceptive (ethinylestradiol and levonorgestrel) received the oral contraceptive alone for 14 days, followed by coadministration of the oral contraceptive and fingolimod 0.5 mg/day for an additional 14 days. The steady-state coadministration of fingolimod and the oral contraceptive did not elicit any change in oral contraceptive exposure. Fingolimod and fingolimod-phosphate exposure were consistent with those from previous studies.

No interaction studies have been performed with oral contraceptives containing other progestogens, however an effect of fingolimod on their exposure is not expected.

Cyclosporine

The pharmacokinetics of single-dose fingolimod were not altered during coadministration with cyclosporine at steady-state, nor were cyclosporine (CYP3A4 substrate) steady-state pharmacokinetics altered by single-dose, or multi-dose (28 days) fingolimod administration. These data suggest that fingolimod is not likely to reduce or increase the clearance of drugs mainly cleared by CYP3A4 and that inhibition of CYP3A4 is unlikely to reduce the clearance of fingolimod. Potent inhibition of transporters P-gp, MRP2 and OATP1B1 does not influence fingolimod disposition.



Директор
Підприємства "Фармацевт Україна Інн"
Малює П.П.

2052

Ketoconazole

In an open-label, two-period crossover study, healthy volunteers (N = 22) received a single dose of 5 mg fingolimod on Day 1 of the first period and ketoconazole 200 mg twice daily for 9 days during the second period, with a single 5 mg dose of fingolimod administered on the fourth day of ketoconazole treatment. The coadministration of ketoconazole 200 mg twice daily at steady state and a single dose of fingolimod 5 mg led to a 1.7-fold increase in the AUC of fingolimod and fingolimod-phosphate by inhibition of CYP4F2. This study did not evaluate the effect of chronic coadministration of ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A and CYP4F2, on fingolimod pharmacokinetics. Therefore, caution should be exercised during chronic coadministration of pms-FINGOLIMOD and systemic ketoconazole and patients should be closely monitored as the risk of adverse events may be increased.

Isoproterenol and Atropine

Single-dose fingolimod and fingolimod-phosphate exposure was not altered by coadministered isoproterenol, or atropine.

Carbamazepine

The coadministration of carbamazepine 600 mg twice daily at steady-state and a single dose of fingolimod 2 mg decreased the AUC of fingolimod and fingolimod-phosphate by approximately 40%. The clinical relevance of this decrease is unknown; however, the coadministration of carbamazepine may decrease the efficacy of fingolimod treatment.

Drug-Laboratory Interactions

Since fingolimod reduces blood lymphocyte counts via re-distribution in secondary lymphoid organs, peripheral blood lymphocyte counts cannot be utilized to evaluate the lymphocyte subset status of a patient treated with pms-FINGOLIMOD.

Laboratory tests requiring the use of circulating mononuclear cells require larger blood volumes due to reduction in the number of circulating lymphocytes.

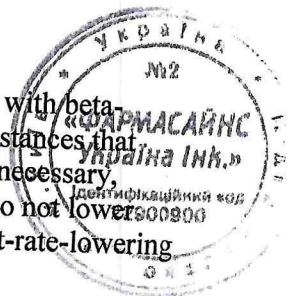
DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular for complete information on patients with certain cardiovascular conditions in which pms-FINGOLIMOD should not be used or which may require additional monitoring.

Conditions When pms-FINGOLIMOD Should Not Be Used:

- pms-FINGOLIMOD should not be initiated in patients on concurrent therapy with beta-blockers, with heart-rate lowering calcium channel blockers or with other substances that may decrease heart rate. If treatment with pms-FINGOLIMOD is considered necessary, advice from a cardiologist should be sought regarding a switch to drugs that do not lower heart rate or for appropriate monitoring during treatment initiation, if the heart-rate-lowering



Директор
Підприємства «Фармаційна Україна ІНН»

Молодтис А.Б.

drugs cannot be discontinued (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Bradyarrhythmia; DRUG INTERACTIONS, Heart rate lowering drugs).

- The use of pms-FINGOLIMOD with drugs that prolong the QT interval should be avoided. If a decision is made to undertake treatment such patients should be evaluated by a cardiologist prior to initiation of treatment, to assess suitability and to determine the most appropriate monitoring, which should be at least overnight (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, QTc prolongation; DRUG INTERACTIONS, QTc-prolonging drugs).

See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Bradyarrhythmia for other conditions when pms-FINGOLIMOD should not be used.

First-dose Monitoring of fingolimod

- For all patients, obtain an ECG and measure blood pressure prior to dosing and 6-hours after the first dose.
- Monitor all patients for signs and symptoms of bradyarrhythmia, with hourly pulse and blood pressure measurements, for at least 6 hours after the first dose.
- If symptoms of bradyarrhythmia or AV block occur, initiate appropriate management, with continued monitoring (e.g., continuous ECG) until the symptoms have resolved (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Bradyarrhythmia).

See WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Bradyarrhythmia for additional recommendations for extended monitoring.

- Patients should be advised that the ability to drive an automobile or operate dangerous equipment may be impaired during the first day of treatment.
- Re-initiation of fingolimod after a treatment interruption of more than 2 weeks after the first month of treatment may produce the same effect on heart rate as the initial dose. Patients should be monitored as for the first dose. Within the first 2 weeks of treatment, first-dose procedures are recommended after an interruption of one day or more. During week 3 and 4 of treatment, first dose procedures are recommended after a treatment interruption of more than 7 days (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Re-initiation of therapy following discontinuation).

Dosing in Special Populations

• **Renal Impairment**

pms-FINGOLIMOD should be used with caution in patients with severe renal impairment (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).

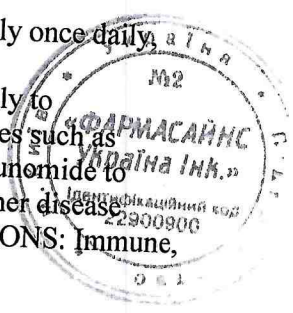


Директор
 Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
 Мена...

- Hepatic Impairment**
 pms-FINGOLIMOD is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see CONTRAINDICATIONS). Although dose adjustments are not needed in patients with mild and moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating pms-FINGOLIMOD treatment in these patients (ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions; WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic-Liver Function).
- Pediatric Patients**
 pms-FINGOLIMOD is not indicated for use in pediatric patients (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).
- Geriatric Patients**
 pms-FINGOLIMOD should be used with caution in patients aged 65 years and over due to the greater frequency of reduced hepatic, renal, immune, pulmonary and cardiovascular function, other concomitant diseases and concomitant drug therapy (see CONTRAINDICATIONS; WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations; and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).
- Ethnicity**
 No pms-FINGOLIMOD dose adjustments are needed based on ethnic origin (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).
- Gender**
 No pms-FINGOLIMOD dose adjustments are needed based on gender (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, Special Populations and Conditions).
- Diabetic Patients**
 pms-FINGOLIMOD should be used with caution in patients with diabetes mellitus due to a potential increased risk of macular edema (see ADVERSE REACTIONS, Macular Edema). Multiple sclerosis patients with concomitant diabetes mellitus were excluded from the clinical trials with pms-FINGOLIMOD.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

The recommended dose of pms-FINGOLIMOD is one 0.5 mg capsule taken orally once daily, which can be taken with or without food. Patients already on beta interferon or glatiramer acetate therapy can switch directly to pms-FINGOLIMOD if they do not display signs of treatment-related abnormalities such as cytopenia. Caution is advised when switching patients from natalizumab or teriflunomide to pms-FINGOLIMOD. For recommendations related to switching patients from other disease modifying therapies to pms-FINGOLIMOD, see WARNINGS AND PRECAUTIONS: Immune. Prior treatment with immunosuppressive or immune-modulating therapies.



Підписано
 Голова
 Державного центру фармакопеї України Інк.

205

Missed Dose

If a dose is missed, treatment should be continued with the next dose as planned.

If the treatment is interrupted for one day or more during the first two weeks of treatment, first-dose procedures are recommended upon re-initiation (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular, Re-Initiation Therapy Following Discontinuation).

If fingolimod therapy is discontinued for more than 2 weeks, after the first month of treatment, the effects on heart rate and AV conduction may recur on reintroduction of fingolimod treatment and the same precautions as for the first dose should apply (i.e., monitor for at least 6 hours after the first dose). Within the first 2 weeks of treatment, first-dose procedures are recommended after an interruption of one day or more. During weeks 3 and 4 of treatment, first dose procedures are recommended after a treatment interruption of more than 7 days.

Administration

pms-FINGOLIMOD is taken orally, with or without food.

OVERDOSAGE

Single doses of fingolimod up to 40 mg (80-fold the recommended dose of 0.5mg) were well-tolerated in healthy adult volunteers. Fingolimod doses of 5 mg to 40 mg were associated with a mild to moderate, dose-dependent decrease in FEV1. At 40 mg, 5 of 6 subjects reported mild chest tightness or discomfort which was clinically consistent with small airway reactivity.

Fingolimod can induce bradycardia. The decline in heart rate usually starts within one hour of the first dose, and is maximal within 6 hours. There have been reports of slow atrioventricular conduction with isolated reports of transient, spontaneously resolving complete AV block (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; and ADVERSE REACTIONS, Bradyarrhythmia and Post-Market Adverse Reactions).

In case of pms-FINGOLIMOD overdosage, observe patients overnight with continuous ECG monitoring in a medical facility and obtain regular measurements of pulse rate and blood pressure (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations; and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular).

Neither dialysis nor plasma exchange results in removal of fingolimod from the body.

For management of a suspected drug overdosage, contact your regional Poison Control Centre.



Handwritten signature and official stamp of 'ФАРМАСАРНС Україна ІНК.' (Pharmasarns Ukraine Inc.)

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Fingolimod is metabolized by sphingosine kinase to the active metabolite fingolimod-phosphate. Fingolimod-phosphate, binds with high affinity to sphingosine 1-phosphate (S1P) receptors 1, 3, 4, and 5. Fingolimod-phosphate binding to S1P receptors on lymphocytes induces S1P receptor down-regulation on lymphocytes, and blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymph nodes, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood. The mechanism by which fingolimod exerts therapeutic effects in multiple sclerosis is not known, but may involve reduction of lymphocyte migration into the central nervous system.

Pharmacodynamics

Immune System

Effects on immune cell numbers in the blood

In a study in which 12 subjects were treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg/day for 28 days, the mean lymphocyte count was decreased to approximately 70% of baseline within 4 hours after the first dose and approximately 50% within 8 hours. With continued daily dosing, the lymphocyte count continued to decrease over a 2-week period, reaching a nadir count of approximately 500 cells/mcL or approximately 30% of baseline. Low lymphocyte counts are maintained with chronic daily dosing.

In the 2-year placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial in which 425 patients were treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 418 patients received placebo, 18% of patients on 0.5 mg fingolimod reached a nadir below 200 cells/mcL on at least one occasion. Approximately 4% of patients on 0.5 mg fingolimod had lymphocyte counts below 200 cells/mcL on two or more consecutive tests separated by approximately 3 months, and for the majority of these patient's lymphocyte counts remained at this level for at least 180 days. Treatment was interrupted when patients had confirmed lymphocyte counts below 200 cells/mcL and lymphocyte counts were monitored frequently until levels returned to 600 cells/mcL.

Peripheral lymphocyte count increases are evident within days of stopping fingolimod treatment. Because elimination of fingolimod after discontinuation of fingolimod hydrochloride may take up to 2 months (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics), recovery of peripheral lymphocyte counts to baseline values is gradual. For patients in multiple sclerosis clinical trials who had lymphocyte count results available both at the end of treatment and during the 3-month interval following discontinuation of treatment, lymphocyte counts returned to normal values within 3 months of discontinuing treatment. Delayed recovery, beyond 3 months, of lymphocyte counts was uncommon and showed a potential correlation with higher doses of fingolimod, the occurrence of lymphocyte counts $< 0.2 \times 10^9/L$ while on treatment, and longer duration of exposure to fingolimod. Chronic fingolimod dosing leads to a mild decrease in the neutrophil count to approximately 80% of baseline. Monocytes are unaffected by fingolimod.



Effect on antibody response

Immunologic responses are decreased during treatment with fingolimod hydrochloride 0.5 mg. The immunogenicity of keyhole limpet Hemocyanin (KLH) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV-23) immunization were assessed by IgM and IgG titers in a steady-state, randomized, placebo-controlled study in healthy volunteers. Compared to placebo, antigen-specific IgM titers were decreased by 91% and 25% in response to KLH and PPV, respectively, in subjects on fingolimod hydrochloride 0.5 mg. Similarly, IgG titers were decreased by 45% and 50%, in response to KLH and PPV, respectively, in subjects on fingolimod hydrochloride 0.5 mg daily compared to placebo. The responder rate for fingolimod hydrochloride 0.5 mg as measured by the number of subjects with a > 4-fold increase in KLH IgG was comparable to placebo and 25% lower for PPV-23 IgG, while the number of subjects with a > 4-fold increase in KLH and PPV-23 IgM was 75% and 40% lower, respectively, compared to placebo. The capacity to mount a skin delayed-type hypersensitivity reaction to *Candida* and tetanus toxoid was decreased by approximately 30% in subjects on fingolimod hydrochloride 0.5 mg daily, compared to placebo. Immunologic responses were further decreased with fingolimod 1.25 mg (a dose higher than recommended in multiple sclerosis).

In the second study, the immunogenicity of Northern hemisphere seasonal influenza and tetanus toxoid vaccination was assessed in a 12-week steady-state, randomized, placebo-controlled study of fingolimod hydrochloride 0.5 mg in multiple sclerosis patients (n = 136). The responder rate 3 weeks after vaccination, defined as seroconversion or a ≥ 4 -fold increase in antibody directed against at least 1 of the 3 influenza strains, was 54% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 85% in the placebo group. The responder rate 3 weeks after vaccination, defined as seroconversion or a ≥ 4 -fold increase in antibody directed against tetanus toxoid was 40% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 61% in the placebo group.

Heart Rate and Rhythm

Fingolimod causes a reversible prolongation of PR interval and reduction in heart rate upon treatment initiation (see ADVERSE REACTIONS). The maximum decline in heart rate is seen in the first 6 hours post-dose, with 70% of the negative chronotropic effect achieved on the first day. Heart rate progressively returns to baseline values within 1 month of chronic treatment. Autonomic responses of the heart, including diurnal variation of heart rate and response to exercise are not affected by fingolimod treatment.

With initiation of fingolimod treatment there is an increase in atrial premature contractions, but there is no increased rate of atrial fibrillation/flutter, ventricular arrhythmias or ectopy. Fingolimod treatment is not associated with a decrease in cardiac output.

The decrease in heart rate induced by fingolimod can be reversed by atropine, isoproterenol (isoprenaline) or salmeterol.

Thorough QT Study

In a placebo-controlled, double-blind, parallel group study, healthy volunteers were randomized to receive placebo (N = 55), fingolimod 1.25 mg (N = 53), or fingolimod 2.5 mg (N = 61)* for 7 days. A loading dose procedure was used to enable steady-state to be reached more quickly. The therapeutic 0.5 mg dose was not studied. Serial ECG recordings were performed for 12 h at



Підприємство «Фармасайнс Україна ІНК»
Місто: Львів

baseline and on day 7. Fingolimod was associated with statistically significant QTc prolongation at all time points on day 7, with a maximum effect of 10.9 msec (90% CI 7.88, 13.91) at 6 h post-dosing in the fingolimod 1.25 mg group and 11.1 ms (90% CI 7.56, 14.62) at 6 h post-dosing in the fingolimod 2.5 mg group.

Blood Pressure

Acute dosing with fingolimod resulted in statistically significant decreases in standing systolic and diastolic blood pressure from 2-14 h on Day 1 dosing. The maximum decrease in standing systolic and diastolic blood pressure was -9.5 and -7.6 mmHg respectively at 6 h post-dosing in the fingolimod 1.25 mg treatment group. The therapeutic 0.5 mg dose was not studied.

Chronic dosing led to statistically significant increases in systolic and diastolic blood pressure on day 28 (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular; and ADVERSE REACTIONS, Blood Pressure).

Pulmonary Function

Single doses of fingolimod ≥ 5 mg (10-fold the recommended dose) are associated with a dose-dependent increase in airway resistance. In a 14-day study of 0.5, 1.25, or 5 mg/day, fingolimod was not associated with impaired oxygenation or oxygen desaturation with exercise or an increase in airway responsiveness to methacholine. Subjects on fingolimod treatment had a normal bronchodilator response to inhaled beta-agonists.

In a placebo-controlled study of subjects with moderate asthma but without multiple sclerosis given fingolimod at doses 0.5mg, 1.25 mg and 2.5 mg or placebo for 10 days (n = 9 subjects/group), a significant 10% reduction in mean time-matched, baseline-corrected AUEC FEV1 for the period of 0 to 6 hours after dosing on Day 10 was observed in patients receiving fingolimod 1.25 mg (2.5-times the recommended dose). Changes in FEV1 in the fingolimod 0.5 mg and 2.5 mg dose groups were, however, not statistically different from those observed in the placebo group. Fingolimod 1.25 mg however was associated with a 5-fold increase in the use of rescue short acting beta-agonists. There was a 2-fold increase (not statistically significant) in the use of rescue short-acting agonists in the fingolimod 0.5 mg group.

Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetic parameters of fingolimod hydrochloride 0.5 mg after a single dose and at steady-state are displayed in the table below.

	Fingolimod		Fingolimod-P	
	Single dose	Steady-state	Single dose	Steady-state
T _{max} , h	12	12	6	6
C _{max} , ng/mL	0.42	3.66	0.45	1.81
AUC _{0-24h} , ng.h/mL	7.84	76.1	6.1	33.1

Values are mean, except T_{max} (median)



Директор Підприємства "Фармасайнс Україна Інк" [Signature]

Fingolimod absorption is slow (T_{max} of 12-16 hours) and extensive ($\geq 85\%$, based on the amount of radioactivity excreted in urine and the amount of metabolites in feces extrapolated to infinity). The apparent absolute oral bioavailability is 93%.

Food intake does not alter C_{max} or exposure (AUC) of fingolimod or fingolimod-phosphate. The time to reach maximum drug concentration in blood plasma (T_{max}) is increased when fingolimod hydrochloride is taken with food. Fingolimod hydrochloride may be taken without regard to meals (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Steady-state blood concentrations are reached within 1 to 2 months of once-daily administration, and steady-state levels are approximately 10-fold greater than with the initial dose.

Distribution

Fingolimod highly distributes in red blood cells, with the fraction in blood cells of 86%. Fingolimod-phosphate has a smaller uptake in blood cells of $< 17\%$. Fingolimod and fingolimod-phosphate are highly protein bound ($> 99.7\%$). Fingolimod and fingolimod-phosphate protein binding is not altered by renal or hepatic impairment. Fingolimod is extensively distributed to body tissues with a volume of distribution of about $1,200 \pm 260$ L.

Metabolism

The biotransformation of fingolimod in humans occurs by three main pathways; by reversible stereoselective phosphorylation to the pharmacologically active (S)-enantiomer of fingolimod-phosphate, by oxidative biotransformation catalyzed mainly by CYP4F2 and possibly other CYP4F isoenzymes and subsequent fatty acid-like degradation to inactive metabolites, and by formation of pharmacologically inactive non-polar ceramide analogs of fingolimod.

Following single oral administration of [^{14}C] fingolimod, the major fingolimod-related components in blood, as judged from their contribution to the AUC up to 816 hours post-dose of total radio-labeled components, are fingolimod itself (23.3%), fingolimod-phosphate (10.3%), and inactive metabolites (M3 carboxylic acid metabolite (8.3%), M29 ceramide metabolite (8.9%) and M30 ceramide metabolite [7.3%]).

Excretion

Fingolimod blood clearance is 6.3 ± 2.3 L/h, and the average apparent terminal half-life ($t_{1/2}$) is 6-9 days. Blood levels of fingolimod-phosphate decline in parallel with fingolimod in the terminal phase yielding similar half-life for both.

After oral administration, about 81% of the dose is slowly excreted in the urine as inactive metabolites. Fingolimod and fingolimod-phosphate are not excreted intact in urine but are the major components in the feces with amounts representing less than 2.5% of the dose each. After 34 days, the recovery of the administered dose is 89%.



Special Populations and Conditions

Pediatrics

pms-FINGOLIMOD is not indicated for use in pediatric patients.

Geriatrics

Clinical studies of fingolimod hydrochloride did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether the safety and efficacy of fingolimod hydrochloride differs in elderly patients compared to younger patients. Due to the greater frequency of reduced hepatic, renal, immune, pulmonary and cardiovascular function, other concomitant diseases and concomitant drug therapy, treatment with fingolimod hydrochloride merits caution and may necessitate additional or more frequent monitoring in geriatric patients.

Gender

Gender has no influence on fingolimod and fingolimod-phosphate pharmacokinetics.

Race

The effects of ethnic origin on fingolimod and fingolimod phosphate pharmacokinetics are not of clinical relevance.

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of single-dose fingolimod (1 or 5 mg), when assessed in subjects with mild, moderate or severe hepatic impairments (Child-Pugh class A, B, and C), showed no change on fingolimod C_{max} , but an increase in AUC by 12%, 44% and 103%, respectively. The apparent elimination half-life is unchanged in mild hepatic impairment but is prolonged by 49-50% in moderate and severe hepatic impairment. The rate of lymphocyte count recovery was approximately 4-fold slower in the subjects with severe hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. pms-FINGOLIMOD is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see CONTRAINDICATIONS; and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations). pms-FINGOLIMOD should be used with caution in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). It is not known if patients with hepatic impairment are at increased risk of developing elevated liver function tests, more severe liver injury or other adverse events during treatment with pms-FINGOLIMOD.

Renal Insufficiency

Severe renal impairment increases fingolimod C_{max} and AUC by 32% and 43%, respectively, and fingolimod-phosphate C_{max} and AUC by 25% and 14%, respectively. The apparent elimination half-life is unchanged for both analytes. Exposure to fingolimod metabolites was markedly increased, as shown by a 14-fold increase in AUC for the metabolite M3. The clinical significance of such increase in exposure is not known because the toxicity of this metabolite has not been fully characterized.

Caution is recommended when using pms-FINGOLIMOD in patients with severe renal impairment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations).



Handwritten signature and official stamp of 'ФАРМАСАЙНС Україна Інк.' (Pharmasayns Ukraine Inc.)

20!

The pharmacokinetics of fingolimod and its metabolites in subjects with mild or moderate renal impairment have not been evaluated.

STORAGE AND STABILITY

Store at 15°C to 25°C and protect from moisture.

pms-FINGOLIMOD must be kept out of the reach and sight of children.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special requirements.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Availability of Dosage Forms

0.5 mg: Hard gelatin, conic size # 3, ink printed in black with "FIN" over "0.5 mg" on the bright yellow opaque cap and 2 yellow bands on the white opaque body. pms-FINGOLIMOD is available in blister package of 28 capsules (2 x 14).

Composition

0.5 mg: pms-FINGOLIMOD contains 0.5 mg of fingolimod as fingolimod hydrochloride and the following non-medicinal ingredients: Ammonium Hydroxide, Black Iron Oxide, Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous, Gelatin, Magnesium Stearate, Propylene Glycol, Shellac Glaze, Titanium Dioxide, and Yellow Iron Oxide.



Підписано
Менеджер з продажів
«ФАРМАСАЙНС Україна Інн.»
Менеджер з продажів

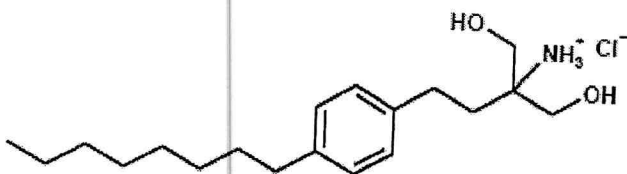


PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Common name:	Fingolimod Hydrochloride
Chemical name:	2-amino-2[2-(4-octylphenyl) ethyl] propane-1, 3-diol hydrochloride
Molecular formula:	$C_{19}H_{33}NO_2 \cdot HCl$
Molecular mass:	343.93 g/mol
Structural formula:	



Physicochemical Properties:

<i>Description:</i>	White to practically white powder
<i>Solubility:</i>	Freely soluble in water
<i>pKa:</i>	1% solution in water at 22°C to 25°C is 4.0



206

CLINICAL TRIALS

Comparative Bioavailability Study

A single center, randomized, single oral dose, double-blind, two-treatment, two-period, two-sequence, crossover bioequivalence study comparing pms-FINGOLIMOD 0.5 mg capsules (Pharmascience Inc.) to the Canadian reference product, PrGILENYA® 0.5 mg capsules (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada). The study drugs were administered as a single 1.0 mg dose (2 x 0.5 mg capsules) to 24 healthy, adult male subjects under fasting conditions.

The bioavailability data were measured and the results are summarized on 22 subjects in the following table:

SUMMARY TABLE OF THE COMPARATIVE BIOAVAILABILITY DATA

Fingolimod (2 x 0.5 mg) From measured data				
Geometric Mean Arithmetic Mean (CV %)				
Parameter	Test*	Reference†	% Ratio of Geometric Means	90% Confidence Interval
AUC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	36,704.4 37,478.1 (20.7)	36,849.8 37,483.7 (19.2)	99.6	92.7 – 107.0
C _{max} (pg/mL)	628.8 642.6 (21.0)	635.0 646.2 (19.2)	99.0	91.5 – 107.1
T _{max} § (h)	31.00 (12.00-38.00)	32.00 (14.00-52.00)		

* pms-FINGOLIMOD 0.5 mg capsules, Pharmascience Inc, Montréal, QC, Canada

† PrGILENYA® 0.5 mg capsules, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Canada, and was purchased in Canada

§ Expressed as the median (range) only

AUC₁ and T_{1/2} are not reported; these parameters could not be reliably estimated due to the long half-life of fingolimod and the design of the study



Директор
Підприємства «Фармасайнс Україна Інк.»

Study Demographics and Trial Design

Table 2: Summary of Patient Demographics for Clinical Trials in RRMS

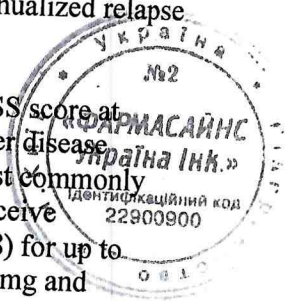
Study #	Trial design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n = number)	Mean age (Range)	Gender
Study D2301 (FREEDOMS)	Randomized, double-blind, placebo controlled study.	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg or 1.25 mg, or placebo, once daily (oral) 2-year study	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg: n = 425 Fingolimod hydrochloride 1.25 mg: n = 429 Placebo: n = 418	37.1 (17-55 years)	Male: 30.1 % Female: 69.9 %
Study D2302 (TRANSFORMS)	Randomized, double-blind, double-dummy, active (interferon beta 1a, 30 mcg IM once weekly, interferon beta 1a) – controlled study	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg or 1.25 mg once-daily (oral), or interferon beta 1a 30 mcg once-weekly (IM) 1-year study	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg: n = 429 Fingolimod hydrochloride 1.25 mg: n = 420 Interferon beta 1a: n = 431	36.2 (18-55 years)	Male: 32.7 % Female: 67.3 %

The efficacy of fingolimod hydrochloride has been demonstrated in two studies evaluating once daily doses of fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 1.25 mg in adult patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Both studies included patients who had experienced at least 2 clinical relapses during the 2 years prior to randomization or at least 1 clinical relapse during the 1 year prior to randomization, and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score between 0 to 5.5.

Study D2301 (FREEDOMS)

The FREEDOMS study was a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had not received any interferon beta or glatiramer acetate for at least the previous 3 months and had not received any natalizumab for at least the previous 6 months. Neurological evaluations were performed at Screening, every 3 months and at the time of suspected relapse. MRI evaluations were performed at Screening, month 6, month 12 and month 24. The primary endpoint was the annualized relapse rate (ARR).

Median age was 37 years, median disease duration was 6.7 years and median EDSS score at baseline was 2.0. Approximately 40% of patients had received treatment with other disease modifying therapies prior to entering the study, with interferon-beta being the most commonly used prior treatment (used by 29% of all patients). Patients were randomized to receive fingolimod 0.5 mg (n = 425) or fingolimod 1.25 mg (n = 429), or placebo (n = 418) for up to 24 months. Median time on study drug was 717 days on 0.5 mg, 715 days on 1.25 mg and 718.5 days on placebo.



Львів
Підприємство "ФармаСАНС Україна Інк"
Мельник

The primary endpoint, the annualized relapse rate was significantly lower in patients treated with fingolimod hydrochloride than in patients who received placebo, with a relative reduction in relapse of 54% for patients treated with fingolimod hydrochloride 0.5 mg. The key secondary endpoint was the time to 3-month confirmed disability progression, as measured by a 1-point increase from baseline in EDSS (0.5-point increase for patients with baseline EDSS of 5.5) sustained for 3 months. Time to onset of 3-month sustained disability progression was significantly delayed with fingolimod hydrochloride treatment compared to placebo. The 1.25 mg dose did not provide additional benefit over the 0.5 mg dose. Results for the Intent to Treat (ITT) analysis of primary and key secondary endpoints of the FREEDOMS study are shown in Table 3 and Figure 1.

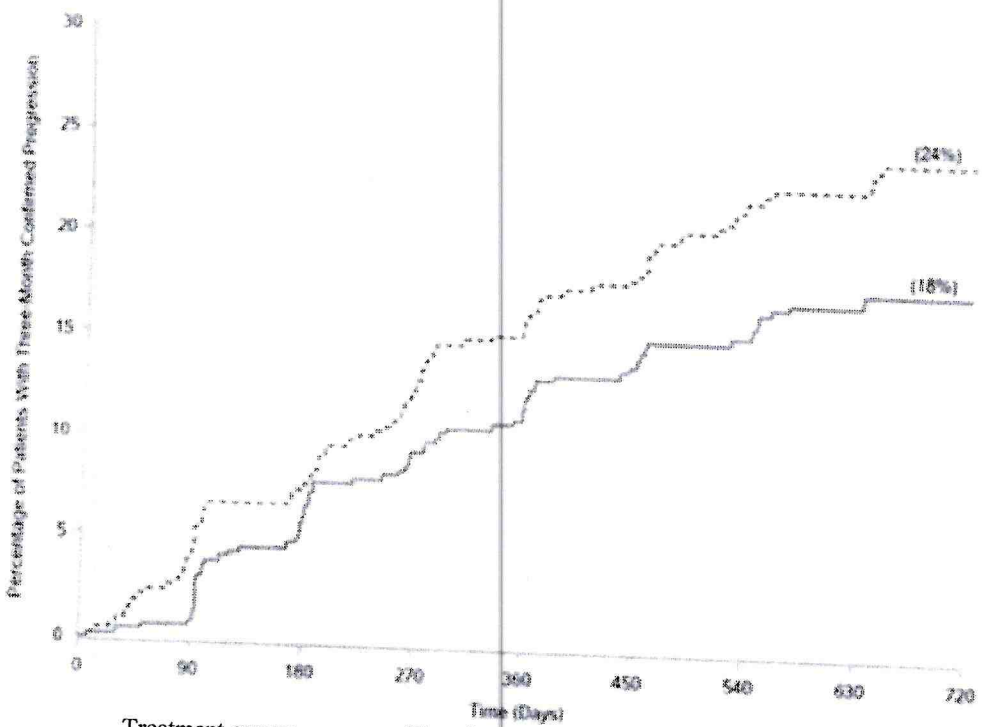
Table 3: FREEDOMS Study Results

	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg N = 425	Placebo N = 418	p-value
Primary endpoint Annualized relapse rate [†]	0.18	0.40	< 0.001
Key secondary endpoint Kaplan-Meier estimate of percentage (SE) of patients free of 3-month confirmed disability progression at Month 24	82.3 (1.89)	75.9 (2.17)	0.026
Hazard ratio of disability progression (95% CI)	0.70 (0.52, 0.96)		0.024

[†] Based on confirmed relapses. Relapse was defined as neurologic symptoms together with an increase > 0.5 in the total EDSS score, or an increase of 1 point in each of two EDSS functional system scores, or an increase of two points in one EDSS functional system score (excluding bowel-bladder or cerebral functional systems). P-value determined by negative binomial regression adjusting for treatment, pooled country, number of relapses in previous 2 years and baseline EDSS.



Директор
Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
М. Київ



Treatment group: ----- Fingolimod hydrochloride 0.5 mg ----- Placebo

p = 0.026 for fingolimod hydrochloride vs. placebo.

Figure 1: Time to 3-month confirmed disability progression – Study D2301 (ITT population)

The time to disability progression was significantly longer with fingolimod hydrochloride vs. placebo.

Secondary MRI endpoints included new and enlarging (active) T2 lesion counts, T1 Gadolinium (Gd)-enhancing lesion count and the rate of brain atrophy. The mean number of active T2 lesions over 24 months was 2.5 for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 9.8 for placebo (p < 0.001), representing a 74% relative reduction. The mean number of Gd-enhancing lesions at Month 24 was 0.2 for fingolimod hydrochloride compared to 1.1 for placebo (p < 0.001), a relative reduction of 81%. The rate of brain atrophy (mean % change in total brain volume) was less with fingolimod hydrochloride (-0.8%) than with placebo (-1.3%) over 24 months (p < 0.001). Changes in brain volume were also significant at Months 6 and 12.

Study D2302 (TRANSFORMS)

The TRANSFORMS study was a 1-year randomized, double-blind, double-dummy, active (interferon beta-1a)-controlled Phase III study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who had not received any natalizumab in the previous 6 months. Prior treatment with interferon-beta or glatiramer acetate up to the time of randomization was permitted.



Директор
 Підприємства "Фармасанс Україна Інк."
 [Signature]

Neurological evaluations were performed at Screening, every 3 months and at the time of suspected relapses. MRI evaluations were performed at Screening and at month 12. The primary endpoint was the annualized relapse rate.

Median age was 36 years, median disease duration was 5.9 years and median EDSS score at baseline was 2.0. Approximately 57% of patients had received treatment with other disease modifying therapies prior to entering the study, with interferon-beta being the most commonly used prior treatment (used by 49% of all patients). Patients were randomized to receive fingolimod 0.5 mg (n = 429) or 1.25 mg (n = 420) or interferon beta-1a 30 micrograms via the intramuscular route once weekly (n = 431) for up to 12 months. Median time on study drug was 365 days on 0.5 mg, 364 days on 1.25 mg and 361 days on interferon beta-1a.

The annualized relapse rate was significantly lower in patients treated with fingolimod hydrochloride than in patients who received interferon beta-1a, with a relative reduction in relapse of 52% for patients treated with fingolimod hydrochloride. The 1.25 mg dose did not provide additional benefit over the 0.5 mg dose.

The key secondary endpoints were the number of new or newly enlarging T2 lesions and the time to onset of 3-month confirmed disability progression as measured by at least a 1-point increase from baseline in EDSS (0.5-point increase for those with baseline EDSS of 5.5) sustained for 3 months. The number of new or newly enlarging T2 lesions was significantly lower in patients treated with fingolimod hydrochloride than in patients who received interferon beta-1a. There was no significant difference in the time to 3-month confirmed disability progression between fingolimod hydrochloride and interferon beta-1a-treated patients at 1 year. There were no significant differences between the 0.5 mg and the 1.25 mg doses on either endpoint. Results for the primary and key secondary endpoints of this study are shown in Table 4.



Table 4: TRANSFORMS Study Results

	Fingolimod hydrochloride 0.5 mg N = 429	Interferon-beta-1a 30 mcg N = 431	p-value
Primary endpoint Annualized relapse rate ¹	0.16	0.33	< 0.001
Key secondary endpoint			
MRI Mean (median) number of new or newly enlarging T2 lesions over 12 months ²	1.6 (0)	2.6 (1.0)	0.002
3-month confirmed disability progression Kaplan-Meier estimate of percentage (SE) of patients free of 3-month confirmed disability progression at Month 12	94.1 (1.25)	92.1 (1.33)	0.24
Hazard ratio of disability progression (95% CI)	0.71 (0.42, 1.21)		0.21

¹ Based on confirmed relapses. Relapse was defined as neurologic symptoms together with an increase > 0.5 in the total EDSS score, or an increase of 1 point in each of two EDSS functional system scores, or an increase of two points in one EDSS functional system score (excluding bowel-bladder or cerebral functional systems). P-value determined by negative binomial regression adjusting for treatment, country, number of relapses in previous 2 years and baseline EDSS.
² Statistical analysis using negative binomial regression adjusted for treatment, country, number of relapses in previous 2 years and baseline EDSS.

Other secondary endpoints included the proportion of patients remaining relapse-free, T1 Gd-enhancing lesion count and the rate of brain atrophy. The proportion of patients remaining relapse-free after 12 months was 83% for fingolimod hydrochloride 0.5 mg and 70% for those receiving interferon beta-1a (p < 0.001). The mean number of Gd-enhancing lesions at Month 12 was 0.2 for fingolimod hydrochloride compared to 0.5 for interferon beta-1a (p < 0.001), a relative reduction of 60%. The rate of brain atrophy (mean % change in total brain volume) was less with fingolimod hydrochloride (-0.3%) than with interferon beta-1a (-0.5%) over 12 months (p < 0.001).

Pooled results of studies D2301 and D2302 showed a consistent reduction of annualized relapse rate compared to comparator in subgroups defined by gender, age, prior multiple sclerosis therapy, disease activity or disability levels at baseline.

DETAILED PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Fingolimod-phosphate binding to S1P receptors on lymphocytes causes internalization and functional antagonism of S1P receptors. This reduces S1P-dependent egress of lymphocytes from lymphoid organs and, in animals reduces the numbers of autoreactive cells that invade the CNS. Studies in animals and *in vitro* studies indicate that fingolimod can penetrate the CNS and may also act via interaction with S1P receptors on neural cells.



Підприємство «Фармасанс Україна Інк.»
 Мелітополь

206

Non-Clinical Pharmacokinetics

Pharmacokinetics and disposition of fingolimod, its metabolites, and fingolimod-phosphate (in the form of its (S)- and (R)-enantiomers AML629 and AML627, respectively) were investigated in mice, rats, rabbits, dogs and cynomolgus monkeys.

Fingolimod and fingolimod-phosphate were major drug-related components across all species including human. The fate of fingolimod and fingolimod-phosphate appears to be similar in all species investigated including man. Fingolimod-phosphate was present exclusively in the form of the (S)-enantiomer. The absolute oral bioavailability of fingolimod was high or up to complete in animals and humans. Systemic exposure to fingolimod was generally dose proportional with no gender differences. Fingolimod accumulated in the brain of rats, and dogs, and in the brain and lung of cynomolgus monkeys after multiple oral dosing. After discontinuation of dosing, fingolimod was slowly eliminated from the rat and monkey brain.

The biotransformation of fingolimod in animals and human occurred by three main pathways: (i) by reversible stereoselective phosphorylation to the (S)-enantiomer of fingolimod-phosphate, (ii) by hydroxylation at the terminal methyl group of the octyl chain (catalyzed predominantly by CYP4F2), followed by rapid further oxidation to the carboxylic acid metabolite which undergoes further biotransformation by β -oxidation-like losses of two carbon units to other carboxylic acid metabolites, (iii) formation of non-polar ceramide analogs of fingolimod. Essentially the same metabolites of fingolimod in humans were formed by at least one of the animal species *in vivo* and/or *in vitro*, supporting the selection of the toxicological test species.

Fingolimod was eliminated predominantly by oxidative metabolism (CYP4F2). Fingolimod phosphate appeared to be eliminated mainly by de-phosphorylation back to fingolimod. Direct oxidation of fingolimod-phosphate does not appear to occur to a significant extent across species including human. Renal excretion of unchanged fingolimod was not observed. Fecal excretion of unchanged fingolimod and fingolimod-phosphate was minor.

The involvement of multiple cytochrome P450 isoenzymes in the oxidation of fingolimod suggests that the metabolism of fingolimod may not be readily inhibited completely by a single specific CYP inhibitor. The potential for drug-drug interactions between fingolimod and co-medications via cytochrome P450 enzymes, and via hepatic uptake and efflux transport systems appears low. Fingolimod and AML629 are not expected to inhibit cytochrome P450-mediated metabolic clearance of co-medications. Fingolimod does not induce its own liver drug metabolizing enzymes or those of potential co-medications.

Safety Pharmacology

A slight inhibition of hERG (25% or 18%) was present at the solubility limit of fingolimod or of the pharmacologically active S-enantiomer (0.5 μ M or 0.4 μ M) in stably transfected HEK293 cells.

In the Langendorff perfused rabbit heart model, fingolimod-phosphate increased cycle length and reduced coronary perfusion at target concentrations between 10 nM and 100 nM.



Директор
Підприємства "Фармасайнс Україна Інк"
Мельник Д.Б.

Oral fingolimod at 10 mg/kg induced significant decreases in heart rate, and increases in systolic and diastolic blood pressure in conscious, free-moving male cynomolgus monkeys.

Intravenous administration of the pharmacologically active S-enantiomer of fingolimod-phosphate decreased heart rate, decreased blood pressure, prolonged the PR interval, and caused sinus arrhythmias at doses of 0.01 and 0.1 mg/kg in anesthetized guinea pigs. The decrease in heart rate and prolongation of the PR interval caused by the S-enantiomer of fingolimod-phosphate were inhibited by pertussis toxin, suggesting the involvement of a Gai/o-coupled S1P receptor.

In anesthetized rats intravenous fingolimod-phosphate decreased the heart rate and produced sinus arrhythmias at 0.3 mg/kg, prolonged the PR interval and decreased the respiratory tidal volume at doses greater than 0.03 mg/kg, and decreased respiratory minute volume at 0.03 mg/kg. Pertussis toxin inhibited the fingolimod-phosphate-induced decrease in heart rate, prolongation in PR interval, AV block and decrease in respiratory tidal volume.

Dyspnea, bradycardia and ECG findings of sino-atrial block, atrioventricular block, findings resembling left bundle branch block, atrial premature complexes, and ventricular premature complexes were present at 0.1 and/or 0.5 mg/kg in rats intravenously administered the pharmacologically active S-enantiomer of fingolimod-phosphate.

In dogs, by step-wise increasing the daily oral dose of fingolimod from 0.1 to 10 mg/kg, the decrease in heart rate and increase in blood pressure were less pronounced compared with giving an oral dose of ≥ 2.5 mg/kg on Day 1. An increase in frequency of AV block and ventricular premature contractions occurred in dogs given 10 mg/kg fingolimod orally.

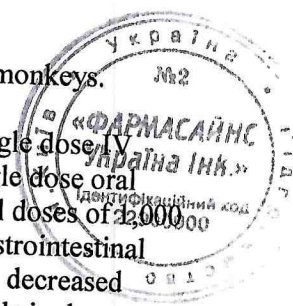
Intravenous fingolimod (3 and 10 mg/kg) induced a marked and long-lasting increase in airway resistance in anesthetized rats. Pretreatment with B. pertussis toxin resulted in a reduction of the acute bronchoconstriction suggesting that the acute effects caused by fingolimod occur via signaling pathways involving Gi-GTP-binding protein.

Bronchoconstriction induced in anesthetized rats by IV injection of fingolimod was reversed by injection of the beta-2 adrenoceptor agonist, salbutamol.

TOXICOLOGY

The preclinical safety profile of fingolimod was assessed in mice, rats, dogs and monkeys.

Fingolimod had a moderate level of acute toxicity. Deaths occurred following single dose IV administration of 50 mg/kg in mice and ≥ 25 mg/kg IV in rats, and following single dose oral administration of ≥ 300 mg/kg in rats. No deaths occurred in dogs after single oral doses of 2,000 or 2,000 mg/kg. Signs of acute toxicity were referable to respiratory, CNS and gastrointestinal systems and included dyspnea, incoordination, tremors, convulsions, sedation and decreased locomotor activity and forestomach ulcers in rodents, and vomiting and loose stools in dogs.



Handwritten signature and official stamp of 'ФАРМАСІЙНСЬКА ПРАЙМА ІНК.' (Pharmaceuticals Prima Inc.)

206

The major target organs in repeat-dose oral studies were lungs, and blood vessels with findings at administered dose levels and systemic exposures in animals that, in some instances, were without a defined margin compared with the human oral dose (0.5 mg/day) and associated systemic exposure.

Effects on the lymphoid system consisting of lymphopenia, lymphoid depletion (thymus cortex, spleen, lymph nodes), and increased size and density of staining of thymus medulla, were consistently observed across a wide range of doses in all animal species tested and essentially represent anticipated effects based on fingolimod pharmacology. Gastrointestinal protozoan infection was considered to reflect increased susceptibility to infection secondary to immunosuppression in monkeys administered 0.5 or 3 mg/kg. Granulomatous inflammation in lungs of mice and pneumonia observed in rats and dogs may also be secondary to immunosuppression.

Lung was a sensitive target organ in all animal species tested. Findings included increased lung weight and insufficient or lack of pulmonary collapse at necropsy. Microscopic lung changes included smooth muscle hypertrophy/hyperplasia and/or interstitial collagenisation at the bronchoalveolar junction; hyperdistension of alveoli; and increased alveolar macrophage infiltrates. Lung pathologic changes occurred at ≥ 0.1 mg/kg in rats, ≥ 0.01 mg/kg in dogs, and ≥ 0.5 mg/kg in monkeys. In the 52-week monkey study respiratory distress was associated with ketamine administration at fingolimod doses of 3 and 10 mg/kg.

Vasculopathy in Wistar rats involved vessels in multiple organs including kidney, spleen, mesentery and brain. The lowest effect dose levels were 1.5 mg/kg in the 26-week study and 0.15 mg/kg in the 104-week carcinogenicity study. Vascular lesions in heart of dogs administered ≥ 1 mg/kg were considered related to hemodynamic effects of fingolimod.

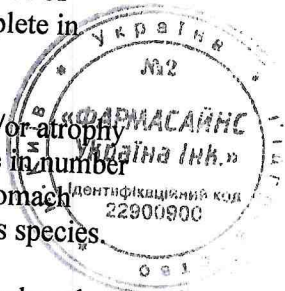
Treatment-related kidney findings (nephropathy, tubular basophilia and/or hyaline casts) occurred in rodent studies (5 mg/kg in 13-week and ≥ 0.25 mg/kg in 104-week studies in mice; > 0.3 mg/kg in 26-week and > 0.05 mg/kg in 104-week studies in rats).

Pathologic changes were present in the nervous system in dogs at relatively high dose levels. Mononuclear cell infiltrates or perivascular mononuclear cells were present in brain or spinal cord at 10 mg/kg (26-week study) and 30 mg/kg (4-week study).

Treatment-related findings in repeat-dose toxicology studies generally showed evidence of potential reversibility following treatment withdrawal, although recovery was incomplete in some instances.

Effects on liver (increased transaminases in rats and dogs), pituitary (vacuolation and/or atrophy of anterior pituitary cells in rats and dogs), adrenal medulla (vacuolation and decrease in number of cells and fibrosis in dogs) and gastrointestinal tract (forestomach erosion in rats, stomach ulcers in dogs) mainly occurred at relatively high dose levels and inconsistently across species.

There were no treatment-related ophthalmoscopic findings in toxicology studies. Vasculopathy was present in eyes histopathologically for a small number of treated animals at > 0.5 mg/kg in the 104-week rat study.



Handwritten signature and official stamp of 'ФАРМАСАЙНС Україна Інк.' (Pharmaceuticals Ukraine Inc.)

No evidence of carcinogenicity was observed in a 2-year bioassay in rats at oral doses of fingolimod up to the maximum tolerated dose of 2.5 mg/kg, representing an approximate 50-fold margin based on human systemic exposure (AUC) at the 0.5 mg dose. Vasculopathy and nephropathy were the main lesions contributing to the increased mortality at 0.5 and 2.5 mg/kg. In a 2-year mouse study, an increased incidence of malignant lymphoma was seen at doses of 0.25 mg/kg and higher, representing an approximate 6-fold margin based on human systemic exposure (AUC) at a daily dose of 0.5 mg.

Fingolimod was not mutagenic in an Ames test and in a L5178Y mouse lymphoma cell line *in vitro*. No clastogenic effects were seen *in vitro* in V79 Chinese hamster lung cells. Fingolimod induced numerical (polyploidy) chromosomal aberrations in V79 cells at concentrations of 3.7 mcg/mL and above. Fingolimod was not clastogenic in the *in vivo* micronucleus tests in mice and rats.

Fingolimod had no effect on sperm count or motility, nor on fertility in male and female rats up to the highest dose tested (10 mg/kg), representing an approximate 150-fold margin based on human systemic exposure (AUC) at a daily dose of 0.5 mg.

Fingolimod was teratogenic at doses of 0.1 mg/kg or higher (corresponding to 2 or more times the exposure in humans at the recommended dose of 0.5 mg) when given to pregnant rats during the period of organogenesis. The most common fetal visceral malformations included persistent truncus arteriosus and ventricular septum defect. The receptor affected by fingolimod (sphingosine 1-phosphate receptor) is known to be involved in vascular formation during embryogenesis. An increase in post-implantation loss was observed in rats at doses of 1 mg/kg and higher and a decrease in viable fetuses at 3 mg/kg. Fingolimod was not teratogenic in the rabbit, but an increased incidence of embryo-fetal mortality was seen starting at doses of 1.5 mg/kg (corresponding to similar exposure in humans at the recommended dose of 0.5 mg), and a decrease in viable fetuses, as well as fetal growth retardation at 5 mg/kg.

In rats, F1 generation pup survival was decreased in the early postpartum period at doses administered during pregnancy and lactation that did not cause maternal toxicity (0.05, 0.15 and 0.5 mg/kg). However, F1 body weights, development, behavior, and fertility were not affected by treatment with fingolimod.

Fingolimod was excreted in the milk of treated animals during lactation. Fingolimod and its metabolites crossed the placental barrier in pregnant rabbits.



REFERENCES

1. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol*, 2009; 158(5):1173-82.
2. Choi JW, Gardell SE, Herr DR, et al. FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P1) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011; 108(2):751-6.
3. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2010; 33(2):91-101.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):402-15.
5. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, et al. Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012; 50(8):540-4.
6. Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007; 323(2):469-75.
7. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 305:70-77.
8. Jaillard C, Harrison S, Stankoff B, et al. Edg8/S1P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci*, 2005; 25(6):1459-1469.
9. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010; 362(5):387-401.
10. Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P1 receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells*, 2007; 25(1):115-124.
11. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science*, 2002; 296(5566):346-349.
12. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004; 427(6972):355-360.
13. Miron VE, Schubart A, Antel JP. Central nervous system-directed effects of FTY720 (fingolimod). *J Neurol Sci*, 2008; 274(1-2):13-17.



Директор
 Підприємства "Держлікарство України Інк."
 Мелех О.С.

2076

14. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, et al. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol*, 2008; 63(1):61-71.
15. Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A, et al. Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol*, 2005; 25(24):11113-11121.
16. Pham TH, Okada T, Matloubian M, et al. S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T-cell egress. *Immunity*, 2008; 28:122-33.
17. Schwab SR, Cyster JG. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol*, 2007; 8(12):1295-301.
18. GILENYA® Product Monograph, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Date of revision: December 19, 2019; Control number: 233920.



Директор
Підприємства «Фармасанс Україна Інк.»
Мед. С. С. С.

207

PART III: CONSUMER INFORMATION

**Pr pms-FINGOLIMOD
Fingolimod Capsules (as fingolimod hydrochloride)**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when pms-FINGOLIMOD was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about pms-FINGOLIMOD. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

pms-FINGOLIMOD is used to treat adult patients with the relapsing and remitting form of multiple sclerosis (MS).

pms-FINGOLIMOD is generally recommended for MS patients who have not responded well to, or cannot tolerate one or more of the other therapies for multiple sclerosis.

What it does:

pms-FINGOLIMOD does not cure MS, but it helps to reduce the number of attacks (relapses) that occur, reduce inflammation in the brain (brain lesions identified seen on MRI scans), and slow the build-up of physical problems due to MS (disability progression).

pms-FINGOLIMOD changes how the body's immune system works by decreasing the ability of lymphocytes to move freely within the body. This lowers the number of lymphocytes in the blood and prevents them from reaching the brain and spinal cord. This may reduce the inflammation and nerve damage that happens in MS.

When it should not be used:

You should not take pms-FINGOLIMOD if you:

- are allergic (hypersensitive) to fingolimod or to any of the other ingredients listed in this leaflet.

- immune system is weakened (immunocompromised) due to disease (immunodeficiency syndrome) or medicines or treatments that suppress the immune system, such as medicines used to treat cancer or bone marrow transplantation.
- have a severe active infection or an active chronic infection such as hepatitis or tuberculosis.
- have an active cancer (except for a type of skin cancer called basal cell carcinoma).
- have severe liver disease.
- have had a heart attack, angina, stroke or warning of a stroke or certain types of heart failure in the last 6 months.
- have certain types of irregular or abnormal heartbeat (arrhythmia), or your electrocardiogram (ECG) shows prolonged QT interval before starting pms-FINGOLIMOD.
- are taking or have recently taken medicine for irregular heartbeat such as quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol (due to a possible added effect on irregular heartbeat).

What the medicinal ingredient is:

Fingolimod Hydrochloride

What the non-medicinal ingredients are:

Ammonium Hydroxide, Black Iron Oxide, Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous, Gelatin, Magnesium Stearate, Propylene Glycol, Shellac Glaze, Titanium Dioxide, and Yellow Iron Oxide.

What dosage forms it comes in:

Capsules: 0.5 mg of fingolimod (as fingolimod hydrochloride)



WARNINGS AND PRECAUTIONS

Chickenpox Vaccine

Patients who have not had chickenpox or have not had the chickenpox vaccine are at risk of having a serious and life-threatening chickenpox infection during treatment with pms-FINGOLIMOD. There have been very rare fatal cases of chickenpox infection reported in patients treated with fingolimod hydrochloride, who also received a relatively long course of corticosteroid therapy.

If you are not protected against chickenpox, your doctor may recommend that you receive the chickenpox vaccine 1 month before starting treatment with pms-FINGOLIMOD.

BEFORE you use pms-FINGOLIMOD talk to your doctor or pharmacist if:

- you have heart problems, such as **high blood pressure or severe untreated sleep apnea.**
- you are taking medicines for an **irregular heartbeat** such as quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol (see "When it should not be used").
- you suffer from **slow heart rate, you are already taking other medicines that slow your heart rate, or you have a history of sudden loss of consciousness (fainting).**
- you have a weakened immune system (due to a disease or medicines that suppress the immune system).
- you have been vaccinated within 1 month before you start taking pms-FINGOLIMOD or you plan to receive a vaccine. You should not receive certain types of vaccines (called "live attenuated vaccines") during and for up to 2 months after treatment with pms-FINGOLIMOD.
- you have never had chickenpox or have not been vaccinated for chickenpox.
- you have or have had visual disturbances or other signs of swelling in the central vision area at the back of the eye (a condition known as macular edema), inflammation or infection of the eye (uveitis).
- you have diabetes. Diabetes increases the risk of having macular edema during pms-FINGOLIMOD treatment.
- you have liver problems. pms-FINGOLIMOD may affect your liver function.
- you have low or high blood pressure. pms-FINGOLIMOD causes a mild increase in blood pressure.
- you have high cholesterol or triglyceride levels. pms-FINGOLIMOD may increase blood levels of cholesterol and triglycerides.

- you have kidney problems.
- you have breathing problems. pms-FINGOLIMOD has a slight effect on lung function.
- you are pregnant, think you may be pregnant or are trying to become pregnant.
- you are breast-feeding.

Monitoring: Before you start treatment and periodically during treatment, your doctor may want you to undergo several tests to help monitor side-effects of pms-FINGOLIMOD. These will include: blood tests (to check your white blood cell counts, liver function), eye examination (to monitor for macular edema), checks of your heart rhythm and blood pressure, and possibly lung function.

Slow heart rate and irregular heart beat

Fingolimod hydrochloride causes the heart rate to slow down, especially during the first month of treatment. Fingolimod hydrochloride can also cause an irregular heartbeat, especially after the first dose. Irregular heartbeat usually returns to normal in less than one day. Slow heart rate usually returns to normal within one month. These heart rhythm disturbances may be more likely in patients with risk factors, such as heart disease, or when certain interacting drugs are taken. In general, people more than 65 years of age are at higher risk.

If you have an irregular or abnormal heartbeat or a history of sudden loss of consciousness (fainting), your condition may worsen temporarily with pms-FINGOLIMOD. The same applies if you have a slow heart rate or if you are taking medicines which slow the heartbeat.

If you experience any symptoms of a possible heart rhythm disturbance, such as dizziness, palpitations (sensation of rapid, pounding, or irregular heart beat), fainting, or seizures, at any time during treatment with pms-FINGOLIMOD, you should seek immediate medical attention.

Because fingolimod hydrochloride has side effects on the heart, you will be required to have an electrocardiogram (ECG) to check the health of your heart before you start pms-FINGOLIMOD. Your doctor will ask you to stay in the clinic or office for at least 6 hours after taking the first dose of pms-FINGOLIMOD, so your heart rate and blood pressure can be checked each hour and appropriate measures can be taken if heart-related side effects occur at the start of treatment. A second ECG will be done 6 hours after taking the first dose. Depending on the results of the ECG, blood pressure checks, and how you are feeling, you may need to be observed for longer, possibly overnight, in a health care facility. The same observation process may apply if you are starting treatment again after a break from pms-FINGOLIMOD therapy.

207

Infections

The effects of pms-FINGOLIMOD on your body's immune system may reduce your body's ability to fight infections and you may get infections more easily while you are taking pms-FINGOLIMOD (and for up to 2 months after you stop taking it). If you have an infection, tell your doctor before you take pms-FINGOLIMOD. Any infection that you already have may get worse. Infections could be serious and sometimes life-threatening. Before you start taking pms-FINGOLIMOD, your doctor will confirm whether you have enough white blood cells in your blood. **During your treatment** with pms-FINGOLIMOD, if you think you have an infection, have fever, feel like you have the flu, or have a headache with a stiff neck, sensitivity to light, nausea, and/or confusion (these may be caused by a serious fungal infection and may be symptoms of cryptococcal meningitis), contact your doctor right away. If you believe your MS is getting worse (e.g., weakness or visual changes) or if you notice any new or unusual symptoms, talk to your doctor as soon as possible, because these may be the symptoms of a rare brain disorder caused by infection and called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The use of other medications and treatments that suppress or change how the immune system works is not recommended during treatment with pms-FINGOLIMOD because the risk of infections can be increased further.

Macular edema

A problem with your vision, called macular edema, can occur during treatment with pms-FINGOLIMOD. Macular edema can cause some of the same vision symptoms as an MS attack (optic neuritis), but you also may not notice any symptoms. Macular edema usually starts in the first 3 to 4 months after you start taking pms-FINGOLIMOD. Your doctor should therefore test your vision 3 to 4 months after you start taking pms-FINGOLIMOD, or any time you notice vision changes during treatment.

Your risk of macular edema may be higher if you have diabetes, or have had an inflammation of your eye called uveitis. If you have or have had swelling in the central vision area (macula) at the back of the eye, uveitis or diabetes, your doctor should test your vision before you start taking pms-FINGOLIMOD.

Seizures

Some patients have had seizures while taking fingolimod hydrochloride. It is not known whether the seizures were related to the effects of their MS, fingolimod hydrochloride, or to a combination of both. If you have a seizure while taking pms-FINGOLIMOD, you should call your doctor right away.

Depression and suicidal ideation

Are known to occur in the MS population. Patients, families and caregivers of patients being treated with pms-FINGOLIMOD should watch for these symptoms. Contact your health care professional **right away** if any of these symptoms occur.

Other warnings you should know about:

The effects of pms-FINGOLIMOD on the body's immune system may increase the risk of developing lymphoma and other cancers such as skin cancer. Lymphoma and skin cancer, mostly basal cell carcinoma, have been reported in patients treated with fingolimod hydrochloride.

If you already have moles or open sores before starting treatment with pms-FINGOLIMOD, pay attention for changes in the size, shape or color of moles or the healing of open sores (not healing within weeks) after you start treatment. These may be signs of skin cancer that you should talk to your doctor about.

A type of skin cancer called basal cell carcinoma (BCC) has been reported in MS patients treated with fingolimod hydrochloride. During treatment with pms-FINGOLIMOD you should check your skin regularly for unusual changes. Symptoms of BCC may include skin nodules (e.g., shiny pearly nodules), patches or open sores that do not heal within weeks. Symptoms of other skin cancers may include abnormal growth or changes of skin, such as unusual moles, that may change in color, shape or size over time. Your doctor will also do regular skin examinations during your treatment with pms-FINGOLIMOD.

You should limit your exposure to the sun and UV rays by wearing appropriate protective clothing and regularly applying sunscreen with a high degree of UV protection.

After pms-FINGOLIMOD treatment is stopped, symptoms of MS can return and may become worse compared to before or during treatment. Tell your doctor if you have worsening of MS symptoms after stopping pms-FINGOLIMOD.

Older people (over 65 years old)

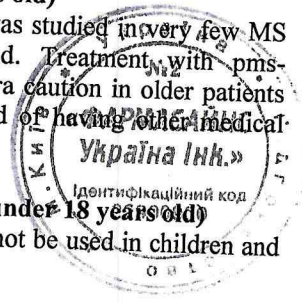
Fingolimod hydrochloride was studied in very few MS patients over 65 years old. Treatment with pms-FINGOLIMOD requires extra caution in older patients due to the greater likelihood of having other medical problems in addition to MS.

Children and adolescents (under 18 years old)

pms-FINGOLIMOD should not be used in children and adolescents.

Pregnancy and breast-feeding

Before you start treatment with pms-FINGOLIMOD your doctor may ask you to have a pregnancy test to ensure that you are not pregnant.



You should avoid becoming pregnant while taking pms-FINGOLIMOD and in the two months after you stop taking it because of the risk of harming your unborn child. Talk with your doctor about the associated risk and about reliable methods of birth control that you must use during treatment and for 2 months after you stop treatment.

If you do become pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, tell your doctor right away. You and your doctor will decide what is best for you and your baby. If a patient becomes pregnant while taking pms-FINGOLIMOD, physicians and patients are encouraged to report any pregnancy outcomes by calling 1-888-550-6060.

You should not breast-feed while you are taking pms-FINGOLIMOD. pms-FINGOLIMOD can pass into breast milk and there is a risk of serious side effects for a breast-fed baby.

Driving and using machines

After the first dose of pms-FINGOLIMOD, you will need to stay at the doctor's office or clinic for at least 6 hours to have your heart rate checked. Your ability to drive and use machines may be affected during and potentially after this period.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

Tell your doctor if you are taking or have recently taken any of the following medicines:

- **Medicines for heart problems or high blood pressure.**
- **Medicines for an irregular heartbeat** such as, quinidine, disopyramide, amiodarone or sotalol. (see "When it should not be used")
- **Medicines that slow down heartbeat** such as atenolol or metoprolol (called beta-blockers), such as verapamil, or diltiazem (called calcium channel blockers) or digoxin.
- **Medicines that suppress or modulate the immune system including other medicines used to treat MS** (beta-interferon, glatiramer acetate, natalizumab, mitoxantrone, dimethyl fumarate, teriflunomide, alemtuzumab or corticosteroids) or **medicines used to treat cancer.** Pms-FINGOLIMOD should not be started while you are on these medications. pms-FINGOLIMOD can usually be started immediately after stopping beta interferon, glatiramer acetate or dimethyl fumarate provided that immune effects from these therapies have resolved. If switching to pms-FINGOLIMOD from other disease modifying treatments for MS (listed above), your health care provider may want to wait for several months to reduce the possible added effect on the immune system and potential for increased risk of serious infections. However, starting treatment with pms-FINGOLIMOD after alemtuzumab is not recommended.

When corticosteroids were used for a few days to treat relapses in the multiple sclerosis studies with pms-FINGOLIMOD this did not result in increased infections. However, because there is the potential for increased risk of infection, extra caution is recommended if corticosteroids are used.

- **Vaccines.** If you need to receive a vaccine, seek your doctor's advice first. During and for up to 2 months after stopping treatment with pms-FINGOLIMOD, administration of some vaccines containing live virus (live attenuated vaccines) may result in the infection that the vaccination should prevent, while other vaccines may not work well enough to protect you.
- **Antifungal drugs** (such as ketoconazole).
- **Antibiotics** (such as erythromycin).
- **Drugs to treat HIV infection.**
- **Asthma drugs.**

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Always take pms-FINGOLIMOD exactly as your doctor has told you.

Usual adult dose:

The dose is one capsule per day (0.5 mg of fingolimod) taken orally (by mouth).

Take pms-FINGOLIMOD once a day, at the same time each day with half a glass of water. pms-FINGOLIMOD can be taken with or without food.

Do not stop taking pms-FINGOLIMOD or change your dose without talking with your doctor.

pms-FINGOLIMOD will stay in your body for up to 2 months after you stop taking it, the side effects described in this leaflet may still occur during that time.

Overdose:

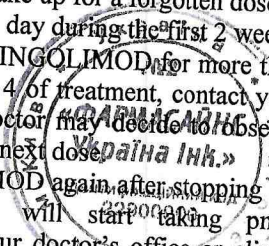
If you think you have taken too much pms-FINGOLIMOD, contact your healthcare professional, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

If you forget a dose, take the next dose as planned. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you missed a dose on one day during the first 2 weeks, or if you stop taking pms-FINGOLIMOD for more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment, contact your doctor right away. Your doctor may decide to observe you at the time you take the next dose.

If you start pms-FINGOLIMOD again after stopping for 2 weeks or more, you will start taking pms-FINGOLIMOD again in your doctor's office or clinic. Do not restart pms-FINGOLIMOD after stopping it for more than two weeks without seeking advice from your doctor.



Підприємство «ФармаСайнс Україна ІНН»
Менеджер: Г.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

As with all medicines, patients treated with pms-FINGOLIMOD may experience side effects, although not everybody gets them.

Very common side effects (affect more than 1 in 10 patients):

- Flu virus infection
- Headache
- Diarrhea
- Back pain
- Cough

Common side effects (affect between 1 and 10 in every 100 patients):

- Sinusitis
- Fungal infections affecting skin, nails or hair
- Dizziness
- Migraine
- Weakness
- Mild increase in blood pressure
- Skin rash
- Hair loss
- Itchy skin
- Weight loss
- Blurred vision
- Breathlessness
- Tingling or numbness
- Depression
- Eye pain

Uncommon side effects (affect between 1 and 10 in every 1,000 patients):

- Depressed mood

Frequency not known:

- Allergic reactions, including symptoms of rash or itchy hives, swelling of lips, tongue or face, which are more likely to occur on the day you start pms-FINGOLIMOD treatment.
- A rare brain disorder caused by infection and called progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The symptoms of PML may be similar to MS (e.g., weakness or visual changes).
- Nausea.
- Muscle pain.
- Joint pain.

If any of these side effects affects you severely, tell your doctor.

If you notice any other side effects not mentioned in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
Common			
Symptoms of bronchitis such as cough with phlegm, chest pain, fever		✓	
Symptoms of gastroenteritis such as vomiting, nausea, diarrhea, fever		✓	
Symptoms of shingles (or herpes zoster) such as blisters, burning, itching or pain of the skin, typically on the upper body or the face. Other symptoms may be fever followed by numbness, itching or red patches with severe pain		✓	
Symptoms of slow heartbeat (bradycardia) such as feeling dizzy, tired, awareness of own heartbeat, decrease in blood pressure		✓	
Symptoms of a type of skin cancer called basal cell carcinoma (BCC), which often appears as a pearly nodule, though it can also take other forms		✓	
Symptoms of low level of white blood cells such as fever, sore throat or mouth ulcers due to infections		✓	
Uncommon			
Symptoms of pneumonia such as fever, cough, difficulty breathing		✓	
Symptoms of macular edema (swelling in the central vision area of the retina at the back of the eye) such as shadows or blind spot in the center of the vision, blurred vision, problems seeing colors or fine details		✓	



[Handwritten signature]

2048

Liver disorder (symptoms include feeling nauseous or throwing up, loss of appetite, swelling and/or pain in the abdomen, feeling tired, itching, yellowing of the skin or eyes, dark urine)		✓	
Trouble breathing		✓	
Melanoma, a type of skin cancer that usually develops from an unusual mole. New moles or moles that may change in size, shape, height or colour over time as well, may be signs of melanoma. The moles may itch, bleed or form a sore.		✓	
Convulsions, fits			✓
Rare			
Stroke (symptoms include weakness and/or loss of feeling of limbs or face, difficulty speaking, clumsiness, vision loss)			✓
Peripheral artery disease (symptoms include cold, painful, discolored limb, fingers or toes)			✓
Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (symptoms may include sudden severe headache, feeling nauseous or throwing up, confusion, drowsiness, personality change, paralysis, abnormal speech, convulsions and vision changes)			✓
Cancer of the lymphatic system (lymphoma) (symptoms may include painless swelling of lymph node, swollen tonsils, fever, chills, night sweats, feeling tired, itching, unexplained weight loss, loss of appetite, persistent coughing/difficulty breathing or not being able to breathe, and headache)		✓	

Very Rare			
Tumour related to infection with human herpes virus 8 called Kaposi's sarcoma (symptoms may include purple, red or brown blotches or tumours, usually on the skin of the legs or face)		✓	
Isolated Cases			
Temporary but serious abnormal heart beat			✓
Cryptococcal infections (a type of fungal infection), including meningitis with symptoms such as headache with a stiff neck, sensitivity to light, feeling nauseous and/or confusion		✓	
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), a rare brain infection (symptoms may include weakness on one side of your body, problems thinking, or vision changes)		✓	
Return of disease activity after stopping treatment (worsening of symptoms of MS compared to before and during treatment)			✓

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking pms-FINGOLIMOD, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

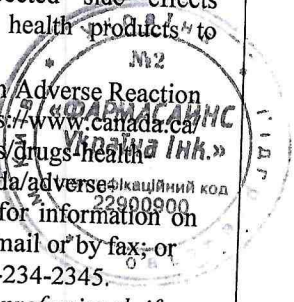
- Do not use pms-FINGOLIMOD after the expiry date shown on the box.
- Store at 15 to 25°C and protect from moisture.
- Store in the original package, protect from moisture.
- Keep out of the reach and sight of children.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.



Аптека
 Фармацевт
 Медицинский код
 23400900
 Page 63 of 64