

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кайендра, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кайендра, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сипонимод.

Кайендра, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 0,250 мг сипонимода (в виде сипонимода fumarата (сипонимод и fumarовая кислота, сокристалл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 62,197 мг и лецитин соевый – 0,092 мг.

Кайендра, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,000 мг сипонимода (в виде сипонимода fumarата (сипонимод и fumarовая кислота, сокристалл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 60,251 мг и лецитин соевый – 0,092 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кайендра, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, со скошенными краями, без риски, с гравировкой «Т» на одной стороне и «U» – на другой.

Кайендра, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, со скошенными краями, без риски, с гравировкой «П» на одной стороне и «U» – на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кайендра показан для лечения взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ВРС) (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию сипонимодом должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения рассеянного склероза.

Перед началом терапии препаратом необходимо провести генотипирование пациента по CYP2C9, чтобы определить статус изофермента CYP2C9 (см. раздел 4.4, 4.5 и 5.2).

Сипонимод противопоказан у пациентов с CYP2C9*3*3-генотипом (см. разделы 4.3 и 4.4 и 5.2).

Режим дозирования

Начало терапии

Лечение начинают со стартовой упаковки препарата, рассчитанной на 5 дней. Терапию начинают с дозы 0,25 мг однократно в первый и второй дни терапии с последующим приемом дозы 0,5 мг однократно в третий день, дозы 0,75 мг однократно в четвертый день и дозы 1,25 мг однократно в пятый день до достижения поддерживающей дозы, начиная с шестого дня терапии (см. Таблицу 1).

В течение первых 6 дней начала терапии рекомендованную дозу препарата следует принимать один раз в сутки утром независимо от приема пищи.

Таблица 1 – Режим увеличения дозы (фаза титрации) до достижения поддерживающей дозы

День терапии	Титрационная доза	Режим титрации	Доза
День 1	0,25 мг	1×0,25 мг	Титрование дозы
День 2	0,25 мг	1×0,25 мг	
День 3	0,50 мг	2×0,25 мг	
День 4	0,75 мг	3×0,25 мг	
День 5	1,25 мг	5×0,25 мг	
День 6	2 мг*	1 × 2 мг*	Поддерживающая доза

* – Для пациентов с генотипом CYP2C9*2*3 или *1*3 рекомендованная поддерживающая доза составляет 1 мг 1 раз в сутки (4 x 0,25 мг), см. выше и разделы 4.4 и 5.2. Прием дополнительных 0,25 мг на пятый день не ставит под угрозу безопасность пациента.

Поддерживающая терапия

Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов с CYP2C9*1*3- или CYP2C9*2*3-генотипом составляет 1 мг (см. разделы 4.4 и 5.2).

Рекомендованная поддерживающая доза для пациентов со всеми другими генотипами CYP2C9 составляет 2 мг.

Препарат Кайендра принимают 1 раз в сутки.

Пропуск дозы во время начала терапии

При пропуске приема очередной дозы в один из первых шести дней терапии лечение следует начать с новой стартовой упаковки.

Пропуск дозы после 6-го дня терапии

В случае пропуска приема дозы назначенную дозу следует принять в следующее по графику время приема; следующую дозу не следует удваивать.

Повторное начало терапии при пропуске поддерживающей дозы

В случае пропуска приема поддерживающей дозы препарата в течение 4 или более последовательных дней лечение следует начать повторно с новой стартовой упаковки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Применение препарата у пациентов 65 лет и старше не изучено. В клинических исследованиях участвовали пациенты в возрасте до 61 года. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности следует с осторожностью применять препарат у пожилых пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

На основе данных клинических исследований, не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью, см. раздел 4.3). Несмотря на то, что не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степеней тяжести, следует соблюдать осторожность при начале терапии препаратом у пациентов данной группы (см. раздел 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, таблетки проглатывают целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу, арахису, сое или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Синдром иммунодефицита.

- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия или криптококковый менингит в анамнезе.
- Активные злокачественные новообразования.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Наличие в анамнезе в течение предшествующих 6 месяцев инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА), сердечной недостаточности в стадии декомпенсации (требующей стационарной терапии) или сердечной недостаточности класса III/IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (см. раздел 4.4).
- Атриовентрикулярная блокада II и III степеней типа Мобитц II, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла в анамнезе при отсутствии электрокардиостимулятора (см. раздел 4.4).
- Пациенты с гомозиготным генотипом изофермента CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (медленный метаболитатор).
- Беременность, а также у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих эффективную контрацепцию (см. разделы 4.4 и 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфекционные заболевания

Ключевым фармакодинамическим эффектом препарата является дозозависимое уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови до 20–30 % от исходного количества, обусловленное их обратимым перераспределением в лимфоидных тканях (см. раздел 5.1).

В связи с влиянием препарата на иммунную систему возможно увеличение риска развития инфекций (см. раздел 4.8).

Перед началом терапии препаратом следует получить результат общего клинического анализа крови, выполненного в течение 6 месяцев, предшествующих началу терапии, или после отмены предшествующей терапии. Оценку результата общего клинического анализа крови рекомендуется также проводить через 3–4 месяца после начала терапии и в дальнейшем не реже одного раза в год, а также в случае появления признаков инфекции. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ дозу препарата следует уменьшить, поскольку в клинических исследованиях дозу препарата снижали у пациентов с абсолютным количеством лимфоцитов $< 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. При подтвержденном снижении абсолютного количества лимфоцитов до $< 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациента, получающего препарат в дозе 1 мг, терапию препаратом следует временно прервать. При восстановлении абсолютного количества лимфоцитов $\geq 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ возможно рассмотреть возобновление лечения препаратом.

У пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием в активной фазе необходимо отложить начало лечения препаратом до разрешения данного состояния. Поскольку такой остаточный фармакодинамический эффект, как уменьшение количества лимфоцитов в периферической крови, может сохраняться в течение 3–4 недель после прекращения терапии, в этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций (см. пункт «Прекращение терапии препаратом»).

Пациентов, получающих терапию препаратом, следует проинформировать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о симптомах инфекции. При развитии симптомов инфекционного процесса на фоне терапии препаратом необходимо провести эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. При развитии серьезной инфекции у пациента, получающего препарат Кайендра, следует рассмотреть возможность отмены терапии.

Случаи развития криптококкового менингита зарегистрированы при применении сипонимода. При развитии у пациента симптомов, позволяющих заподозрить развитие данного состояния, следует незамедлительно провести соответствующие диагностические мероприятия. Применение препарата Кайендра следует временно приостановить до исключения криптококкового менингита, при подтверждении диагноза следует начать соответствующее лечение.

В программе разработки препарата не отмечено случаев развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), однако такие случаи зарегистрированы при применении другого модулятора S1P-рецепторов. Врачу следует сохранять настороженность в отношении возможных клинических симптомов или данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих заподозрить ПМЛ. При подозрении на ПМЛ следует приостановить лечение препаратом Кайендра до исключения данного диагноза.

Во время терапии сипонимодом были зарегистрированы случаи герпесвирусной инфекции (включая случаи менингита или менингоэнцефалита, вызванные вирусом *Varicella zoster* (VZV)). При возникновении менингита или менингоэнцефалита, вызванных вирусом герпеса, прием сипонимода следует прекратить и назначить подходящее лечение соответствующей инфекции. Пациентов, у которых отсутствуют документально подтвержденные данные о перенесенной ветряной оспе или о полном курсе вакцинации против VZV, следует обследовать для выявления антител к VZV перед началом терапии (см. ниже «Вакцинация»).

Вакцинация

При отсутствии антител к вирусу VZV пациенту следует провести полный курс вакцинации до начала терапии препаратом, которое следует отложить на 1 месяц до развития полного иммунного ответа на вакцинацию (см. раздел 4.8).

Следует избегать применения живых аттенуированных вакцин во время терапии препаратом, а также в течение 4 недель после ее прекращения (см. раздел 4.5).

Другие типы вакцин могут быть менее эффективными при применении во время терапии сипонимодом (см. раздел 4.5). Рекомендуется приостановка терапии за 1 неделю до и возобновление не ранее чем через 4 недели после планируемой вакцинации. В случае приостановки терапии сипонимодом следует учитывать риск обострения активности заболевания (см. ниже подраздел «Прекращение терапии препаратом»).

Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты

Учитывая риск аддитивного влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с противоопухолевыми

средствами, иммуномодуляторами или иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) (см. раздел 4.5).

Макулярный отек

В клиническом исследовании III фазы случаи развития макулярного отека отмечались чаще при применении сипонимода (1,8 %) по сравнению с плацебо (0,2 %). Большинство этих случаев зарегистрированы в первые 3–4 месяца после начала терапии, в связи с чем через 3–4 месяца после начала терапии рекомендовано офтальмологическое обследование. Поскольку такие случаи отмечались и при более длительном применении препарата, пациента следует проинформировать о необходимости сообщать лечащему врачу о нарушениях со стороны зрения в течение всего времени приема препарата. В этих случаях рекомендовано провести осмотр глазного дна, включая макулярную область.

Терапию препаратом не следует начинать у пациентов с макулярным отеком до разрешения данного состояния.

У пациентов с сахарным диабетом, увеитом в анамнезе или у пациентов с сопутствующими поражениями сетчатки отмечается повышенный риск развития макулярного отека (см. раздел 4.8). У пациентов данных категорий рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии препаратом Кайендра.

Оценку возможности продления терапии препаратом у пациентов с макулярным отеком не проводили. Рекомендовано приостановить терапию сипонимодом при развитии у пациента макулярного отека. Вопрос о возможности возобновления терапии препаратом следует рассматривать в индивидуальном порядке на основании отношения «польза – риск».

Брадикардия

Частота сердечных сокращений (ЧСС)

В связи с развитием транзиторного снижения ЧСС на фоне начала терапии сипонимодом (см. раздел 4.8 и 5.1), лечение препаратом начинают по схеме поэтапного повышения дозы до достижения поддерживающей дозы к шестому дню терапии (см. раздел 4.2).

Снижение ЧСС начинается в титрационной фазе в течение часа после приема первой дозы и достигает максимума в первый день в течение приблизительно 3–4 часов. В последующие дни титрационной фазы на фоне продолжающегося повышения дозы отмечается дальнейшее уменьшение ЧСС с максимальным снижением к пятому-шестому дню от исходного уровня, наблюдавшегося в первый день. Максимальное суточное снижение ЧСС в абсолютном среднечасовом значении наблюдается в первый день, при этом частота пульса снижается в среднем на 5–6 ударов в минуту (уд./мин). В последующие дни терапии пост-дозовые снижения менее выражены. На фоне последующего приема ЧСС начинает увеличиваться после шестого дня и достигает уровня плацебо в течение десяти дней от начала терапии.

Случаи снижения ЧСС менее 40 уд./мин отмечались редко. В целом, пациенты с брадикардией не испытывали симптомов, небольшое количество пациентов отмечали слабо или умеренно выраженные симптомы, включая головокружение или боль в грудной клетке некардиального происхождения, которые разрешались самостоятельно без вмешательства

в течение 24 часов (см. раздел 4.8). При необходимости для устранения снижения ЧСС, индуцированного сипонимодом, возможно парентеральное введение атропина или изопrenalина.

Атриовентрикулярная проводимость

Начало терапии препаратом сопровождалось транзиторным замедлением атриовентрикулярной проводимости, временные рамки были аналогичны снижению ЧСС в фазе титрации. В большинстве случаев отмечены явления атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) I степени (удлинение интервала PR на электрокардиограмме, ЭКГ). В клинических исследованиях у 1,7 % пациентов в начале терапии отмечено развитие АВ-блокады II степени, как правило, по типу Мобитц I. Явления нарушения проводимости, как правило, были транзиторными, асимптомными, разрешались в течение 24 часов и не требовали отмены препарата.

Рекомендации по началу терапии у пациентов с некоторыми кардиологическими состояниями в анамнезе

В качестве меры предосторожности у пациентов с синусовой брадикардией (ЧСС < 55 уд./мин), АВ-блокадой первой или второй степени (Мобитц I), или инфарктом миокарда в анамнезе, или сердечной недостаточностью (пациенты с сердечной недостаточностью I или II степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) в анамнезе (если терапия не противопоказана, см. раздел 4.3) следует проводить наблюдение в течение 6 часов после приема первой дозы препарата с целью выявления признаков и симптомов брадикардии. Рекомендовано проведение ЭКГ исследования перед началом терапии и по окончании периода наблюдения таких пациентов. При развитии постдозовой брадиаритмии или симптомов, связанных с нарушением проводимости, или при выявлении на ЭКГ, снятой через 6 часов после приема первой дозы, новых признаков АВ-блокады второй степени или выше, или увеличения интервала QTc ≥ 500 мс, следует начать соответствующее лечение и продлить наблюдение вплоть до разрешения состояния/восстановления показателей. При необходимости лекарственной терапии необходимо продлить наблюдение по меньшей мере до утра следующего дня и повторить 6-часовое наблюдение после приема второй дозы.

В связи с риском развития серьезных нарушений сердечного ритма или значимой брадикардии препарат **не следует применять** у пациентов с симптоматической брадикардией или эпизодами синкопе в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензией или тяжелым нелеченым синдромом апноэ сна. У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. Перед началом терапии у таких пациентов следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности.

В специализированном QT-исследовании не выявлено значимого прямого влияния препарата Кайендра на удлинение интервала QT, а также аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Начало терапии препаратом может приводить к уменьшению ЧСС и косвенно – к удлинению интервала QT в фазе титрации. Применение препарата не изучалось у пациентов со значимым удлинением интервала QT (> 500 мс), а также у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT. При рассмотрении вопроса о терапии препаратом у пациентов с сопутствующим значимым

удлинением интервала QT или у пациентов, получающих препараты, способные удлинить интервал QT, с общеизвестным аритмогенным потенциалом, перед началом терапии следует проконсультироваться с кардиологом с целью выбора наиболее оптимального способа мониторинга сердечной деятельности при начале терапии.

Применение препарата у пациентов с аритмией, требующей медикаментозной коррекции антиаритмическими препаратами класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол) не изучалось. Применение антиаритмических препаратов класса IA и класса III у пациентов с брадиаритмией ассоциировано со случаями развития нарушений сердечного ритма типа torsades de pointes. Поскольку начало терапии препаратом Кайендра приводит к снижению ЧСС, не рекомендовано одновременное применение вышеуказанных препаратов в начальной фазе терапии.

Опыт применения препарата ограничен у пациентов, получающих одновременную терапию препаратами блокаторами кальциевых каналов, снижающими ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другими средствами, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин). Одновременное применение данных препаратов во время терапии препаратом Кайендра может привести к развитию тяжелой брадикардии и блокады сердца. В связи с возможным аддитивным эффектом на ЧСС применение препарата у пациентов, получающих данные средства, в целом не рекомендовано (см. раздел 4.5). У таких пациентов возможность применения сипонимода следует рассматривать только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальные риски. При рассмотрении вопроса о возможности одновременного применения указанных препаратов на фоне стартовой терапии препаратом Кайендра следует проконсультироваться с кардиологом с целью определения возможности перехода на терапию препаратами, не снижающими ЧСС, или выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности в начале терапии.

Брадиаритмический эффект более выражен при применении препарата одновременно с бета-адреноблокаторами. У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы в стабильных дозах, следует предварительно оценить ЧСС в состоянии покоя. Применение препарата Кайендра на фоне хронического приема бета-адреноблокаторов возможно, если ЧСС в покое > 50 уд./мин. В случае, если ЧСС в покое ≤ 50 уд./мин, следует прервать прием бета-адреноблокатора до восстановления ЧСС > 50 уд./мин, после чего можно начать применение препарата Кайендра. Возобновление терапии бета-адреноблокатором в таком случае возможно после окончания фазы титрации и достижения поддерживающей дозы препарата Кайендра (см. раздел 4.5).

Функция печени

Перед началом терапии препаратом следует получить результаты лабораторного определения показателей активности трансаминаз и концентрации билирубина (т.е. выполненных в течение шести месяцев, предшествующих началу терапии).

В клиническом исследовании III фазы у 5,6 % пациентов, получавших сипонимод в дозе 2 мг, и 1,5 % пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три раза превышающих верхнюю границу нормы (ВГН). В клинических исследованиях применение препарата прекращали при увеличении показателей > 3 ВГН и наличии симптомов, связанных с функцией печени, или при увеличении показателей > 5 ВГН. В клиническом

исследовании III фазы 1% всех случаев прекращения лечения соответствовали одному из данных критериев.

При появлении во время применения препарата симптомов, позволяющих заподозрить нарушение функции печени, таких как необъяснимая тошнота, рвота, боль в животе, повышенная утомляемость, анорексия, сыпь с эозинофилией или желтуха и/или темное окрашивание мочи, следует определить активность ферментов печени и, при выявлении серьезного повреждения печени, препарат следует отменить. Возобновление терапии будет зависеть от того, будет ли установлена другая причина повреждения печени, а также от преимуществ возобновления терапии для пациента по сравнению с риском рецидива дисфункции печени.

Несмотря на отсутствие данных о повышенном риске увеличения активности печеночных ферментов у пациентов с существующими заболеваниями печени на фоне терапии препаратом Кайендра, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов со значимыми заболеваниями печени в анамнезе.

Новообразования кожи

В клиническом исследовании A2304 наиболее частым кожным новообразованием являлась базальноклеточная карцинома кожи, которая была с одинаковой частотой зарегистрирована как в группе пациентов, получавших терапию препаратом (1,1 %), так и получавших плацебо (1,3 %). По данным того же клинического исследования, частота случаев плоскоклеточной карциномы в группе пациентов, получавших препарат Кайендра, и в группе пациентов, получавших плацебо, была одинаковой (0,2 %). Однако у пациентов, получавших лечение сипонимодом с более длительной экспозицией, а также терапию другим модулятором S1P-рецепторов, отмечалось развитие других злокачественных новообразований кожи, включая меланому.

Всем пациентам рекомендуется проводить обследование кожи при начале терапии и затем каждые 6-12 месяцев с учетом клинической оценки. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать лечащему врачу о любых подозрительных поражениях кожи. Пациентов, получающих лечение препаратом, следует предупредить о необходимости применения средств защиты от солнечного излучения. У таких пациентов не следует проводить одновременную фототерапию с использованием УФ-В излучения или ПУВА-терапию.

Непредвиденные неврологические или психиатрические симптомы/признаки

При применении другого модулятора S1P-рецепторов отмечены редкие случаи развития синдрома обратимой задней энцефалопатии, которые не зарегистрированы в программе разработки препарата Кайендра. Однако в случае развития любых непредвиденных неврологических или психиатрических симптомов или признаков (например, когнитивное расстройство, изменение поведения, кортикальные зрительные нарушения или любые другие кортикальные неврологические симптомы/явления или любые другие, позволяющие заподозрить повышения внутричерепного давления) или при стремительном ухудшении неврологического статуса на фоне терапии препаратом следует немедленно провести полную оценку физического и неврологического статуса и рассмотреть возможность проведения МРТ.

Предыдущая терапия иммуносупрессорами и иммуномодуляторами

Замену другой терапии, модифицирующей течение заболевания, на терапию препаратом Кайендра проводят с учетом механизма действия ранее применяемого препарата и периода его полувыведения во избежание развития аддитивного угнетающего эффекта на иммунную систему, вместе с тем стараясь снизить риск реактивации заболевания. Перед началом терапии сипонимодом рекомендовано получить результаты общего клинического анализа крови, выполненного после отмены предшествующей терапии с целью убедиться в разрешении эффектов предыдущей терапии относительно иммунной системы (например, цитопении).

Учитывая механизм действия и иммунодепрессивный эффект алемтузумаба, описанный в инструкции по его применению, применение препарата Кайендра после прекращения терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза явно превышает возможный риск для конкретного пациента. В целом начало терапии сипонимодом возможно непосредственно после окончания предшествующей терапии β-интерфероном или глатирамера ацетатом.

Влияние на артериальное давление

Из клинических исследований исключили пациентов с артериальной гипертензией, не поддающейся медикаментозному контролю. Для пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией необходима специализированная медицинская помощь.

В клиническом исследовании A2340 артериальная гипертензия чаще отмечалась у пациентов с ВПРС, получавших сипонимод (12,6 %), чем получавших плацебо (9,0 %).

Применение сипонимода приводило к повышению систолического и диастолического артериального давления вскоре после начала лечения с максимальным эффектом после шестого месяца терапии (систолическое на 3 мм рт.ст., диастолическое – на 1,2 мм рт.ст.) и последующей стабилизацией. Данный эффект сохранялся на фоне продолжающейся терапии. Во время лечения препаратом необходимо регулярно контролировать артериальное давление.

Фармакогенетика

Перед началом терапии препаратом необходимо провести генотипирование по изоферменту CYP2C9 с целью определения CYP2C9-метаболического статуса у пациента (см. раздел 4.2).

Пациентам, гомозиготным по CYP2C9*3 (генотип CYP2C9*3*3: примерно 0,3–0,4% населения), применение сипонимода противопоказано. Применение сипонимода у этих пациентов приводит к значительному повышению уровня сипонимода в плазме. У пациентов с генотипом CYP2C9*2*3 (1,4–1,7% населения) и у пациентов с генотипом *1*3 (9–12% населения) рекомендуемая поддерживающая доза составляет 1 мг в день, чтобы избежать повышенной экспозиции сипонимода (см. разделы 4.2 и 5.2).

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Из-за риска для плода сипонимод противопоказан во время беременности и женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующим эффективные средства

контрацепции. Перед началом терапии женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны быть проинформированы о риске для плода, иметь отрицательный тест на беременность и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум 10 дней после прекращения терапии (см. разделы 4.3 и 4.6).

Прекращение терапии препаратом

После прекращения приема модулятора S1P рецептора сообщалось о редких случаях резкого обострения заболевания, включая рецидив, что следует учитывать после прекращения терапии препаратом Кайендра.

Пациентов следует наблюдать на предмет резкого ухудшения дееспособности после окончания терапии препаратом Кайендра, и при необходимости следует назначить соответствующее лечение.

После окончания терапии сипонимод остается в кровотоке до десяти дней. Применение других препаратов в этот период приведет к увеличению экспозиции сипонимода.

У большинства пациентов с ВПРС (90%) количество лимфоцитов возвращается к исходному в течение 10 дней после прекращения терапии сипонимодом. Однако в течение 3–4 недель после приема последней дозы препарата могут наблюдаться остаточные фармакодинамические эффекты, такие как уменьшение количества периферических лимфоцитов. Применение иммуносупрессантов в этот период может приводить к развитию дополнительного угнетающего воздействия на иммунную систему, в связи с чем следует соблюдать осторожность в течение 3–4 недель после приема последней дозы сипонимода.

Интерференция в гематологических исследованиях

Поскольку сипонимод снижает количество лимфоцитов в крови за счет перераспределения во вторичных лимфоидных органах, количество лимфоцитов периферической крови не может быть использовано для оценки состояния субпопуляции лимфоцитов у пациента, получающего сипонимод. Лабораторные исследования с использованием циркулирующих моноклеаров требуют больших объемов крови из-за уменьшения количества циркулирующих лимфоцитов.

Вспомогательные вещества

Соевый лецитин

Препарат содержит соевый лецитин. Препарат не следует применять у пациентов с гиперчувствительностью к арахису или сое (см. раздел 4.3).

Лактозы моногидрат

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоопухолевые препараты, иммуномодуляторы и иммуносупрессанты

Применение сипонимода в комбинации с противоопухолевыми, иммуномодулирующими или иммуносупрессивными препаратами не изучалось. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении указанных препаратов с сипонимодом в связи с риском развития кумулятивного влияния на иммунную систему во время терапии, а также в течение нескольких недель после прекращения применения любого из указанных препаратов (см. раздел 4.4).

Принимая во внимание механизм действия алемтузумаба, а также описанный в инструкции по его применению иммуносупрессивный эффект, применение сипонимода после курса терапии алемтузумабом не рекомендовано, за исключением случаев, когда ожидаемая польза отчетливо превышает возможный риск у конкретного пациента (см. раздел 4.4).

Антиаритмические средства, препараты, удлиняющие интервал QT, а также препараты, которые могут снижать ЧСС

В связи с риском кумулятивного влияния на ЧСС не следует начинать терапию препаратом у пациентов, получающих антиаритмические средства IA класса (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол), препараты, удлиняющие интервал QT, с известными проаритмогенными свойствами, блокаторы кальциевых каналов, снижающие ЧСС (например, верапамил или дилтиазем), или другие препараты, которые могут снижать ЧСС (например, ивабрадин или дигоксин), см. раздел 4.4. Данных об одновременном применении указанных лекарственных средств с сипонимодом нет. Одновременное применение указанных веществ в начале терапии может быть сопряжено с тяжелой брадикардией и блокадой сердца. Из-за потенциального кумулятивного влияния на частоту сердечных сокращений лечение сипонимодом, как правило, не следует начинать у пациентов, одновременно принимающих эти вещества (см. раздел 4.4). При рассмотрении вопроса о возможности терапии сипонимодом, следует проконсультироваться с кардиологом относительно перехода на лекарственные средства, не снижающие частоту сердечных сокращений, или соответствующего мониторинга для начала терапии.

Бета-адреноблокаторы

Следует соблюдать осторожность, начиная применение препарата у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, в связи с возможным развитием аддитивного эффекта снижения ЧСС (см. раздел 4.4.). Начало терапии бета-адреноблокаторами возможно у пациентов, получающих стабильные дозы сипонимода.

Отрицательное хронотропное действие при одновременном применении сипонимода и пропранолола оценено в ходе специализированного исследования фармакодинамики и безопасности. Добавление пропранолола к терапии сипонимодом на фоне равновесного фармакокинетического/фармакодинамического состояния сопровождалось менее выраженным отрицательным хронотропным действием (чем в случае кумулятивного влияния) по сравнению с добавлением сипонимода к терапии пропранололом в равновесном фармакокинетическом/фармакодинамическом состоянии (кумулятивное влияние на ЧСС).

Вакцинация

Поскольку применение живых аттенуированных вакцин может увеличивать риск развития инфекций, следует избегать иммунизации живыми аттенуированными вакцинами на фоне терапии препаратом и в течение 4 недель после ее завершения (см. раздел 4.4).

Во время и в течение 4 недель после терапии сипонимодом вакцинация может быть менее эффективной. Эффективность вакцинации не считается сниженной при прекращении терапии препаратом Кайендра за 1 неделю до и возобновлении приема препарата не ранее чем через 4 недели после вакцинации. В специальном исследовании I фазы, проводимом на здоровых добровольцах, более короткий перерыв в приеме препарата (от 10 дней до и 14 дней после вакцинации) или сопутствующая терапия сипонимодом на фоне применения противогриппозных вакцин показали более низкую частоту ответа (примерно на 15–30 % ниже) по сравнению с плацебо, в то время как эффективность вакцинации вакциной PPV-23 не была снижена на фоне сопутствующей терапии сипонимодом (см. раздел 4.4).

Вероятность влияния других препаратов на фармакокинетику сипонимода

Метаболизм сипонимода осуществляется в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – за счет изофермента CYP3A4 (18,5 %) системы цитохрома P450. Изофермент CYP2C9 является полиморфным ферментом, и в зависимости от CYP2C9-генотипа можно спрогнозировать результат лекарственного взаимодействия в присутствии веществ, метаболизируемых изоферментом CYP3A или CYP2C9.

Ингибиторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4

Не рекомендовано одновременное применение сипонимода с препаратами, вызывающими умеренное ингибирование изофермента CYP2C9 и умеренное или мощное ингибирование изофермента CYP3A4 в связи со значительным увеличением экспозиции сипонимода. В состав такой одновременной терапии могут входить умеренный двойной ингибитор изофермента CYP2C9/CYP3A4 (например, флуконазол) или умеренный ингибитор изофермента CYP2C9 в комбинации с отдельным умеренным или мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

Совместное применение флуконазола (умеренного двойного ингибитора CYP2C9/CYP3A4) в дозе 200 мг в сутки в равновесном состоянии и однократного приема сипонимода в дозе 4 мг у здоровых добровольцев с генотипом CYP2C9*1*1 приводило к двукратному увеличению площади под кривой (AUC) сипонимода. По данным оценки потенциала лекарственного взаимодействия с использованием физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (ФОФМ) прогнозируется максимум двукратное увеличение AUC сипонимода для генотипов с любым типом ингибиторов CYP3A4 и CYP2C9, за исключением пациентов с генотипом CYP2C9*2*2. У пациентов с генотипом CYP2C9*2*2 ожидается увеличение AUC сипонимода в 2,7 раза в присутствии умеренных ингибиторов CYP2C9/CYP3A4.

Индукторы изоферментов CYP2C9 и CYP3A4

Сипонимод можно комбинировать с большинством типов индукторов CYP2C9 и CYP3A4. Однако из-за ожидаемого снижения экспозиции сипонимода следует учитывать целесообразность и возможную пользу терапии при одновременном применении сипонимода:

- с двойными мощными индукторами CYP3A4/умеренными CYP2C9 (например, карбамазепином) или умеренным индуктором CYP2C9 в сочетании с отдельным мощным индуктором CYP3A4 у всех пациентов независимо от генотипа;
- с умеренными индукторами CYP3A4 (например, модафинилом) или мощными индукторами CYP3A4 у пациентов с генотипом CYP2C9*1*3 или *2*3. Согласно оценке потенциала лекарственного взаимодействия с использованием ФОФМ в таких условиях ожидается существенное снижение экспозиции сипонимода (до 76 % и 51 % соответственно). Одновременное применение сипонимода в дозе 2 мг в день в присутствии рифампицина в суточной дозе 600 мг (мощного индуктора CYP3A4 и умеренного индуктора CYP2C9) снижало $AUC_{\tau,ss}$ и $C_{max,ss}$ сипонимода на 57 % и 45 % соответственно у субъектов с CYP2C9*1*1.

Оральные контрацептивы

При одновременном применении не выявлено клинически значимого влияния сипонимода на фармакокинетику или фармакодинамику комбинированных оральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел. Таким образом, на фоне терапии сипонимодом эффективность исследуемого орального контрацептива сохранялась.

Несмотря на отсутствие исследований лекарственного взаимодействия с иными оральными контрацептивами, содержащими другие прогестагены, не ожидается влияния сипонимода на эффективность оральных контрацептивов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Применение сипонимода противопоказано у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих эффективные методы контрацепции (см. раздел 4.3). Перед началом терапии препаратом у пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо получить отрицательный результат теста на беременность, а также проинформировать о серьезном риске для плода. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения сипонимодом, а также как минимум в течение 10 дней после приема последней дозы препарата (см. раздел 4.4).

Определенные меры также включены в образовательные материалы для врачей. Эти меры необходимо реализовать до назначения сипонимода пациенткам, а также во время лечения.

Необходимо принимать во внимание риск обострения заболевания при прекращении терапии препаратом в связи с планируемой беременностью (см. раздел 4.4).

Беременность

Сведения о применении препарата у беременных женщин крайне ограничены или отсутствуют. В исследованиях у животных показана эмбриотоксичность и фетотоксичность сипонимода у крыс и кроликов, а также тератогенность у крыс, в том числе увеличение эмбриофетальной смертности и частоты пороков развития скелета и внутренних органов при экспозиции, сравнимой с экспозицией у человека при применении в суточной дозе 2 мг

(см. раздел 5.3). Кроме того, клинический опыт применения другого модулятора S1P рецепторов во время беременности показал двукратное увеличение риска крупных врожденных пороков развития по сравнению с риском в общей популяции.

Исходя из сказанного, применение сипонимода во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3). Терапию препаратом необходимо прекратить как минимум за 10 дней до планируемой беременности (см. раздел 4.4). Необходимо отменить лечение сипонимодом при наступлении беременности у пациентки, получающей терапию препаратом. Следует предоставить пациентке медицинские рекомендации о рисках негативного воздействия препарата на плод, а также провести ультразвуковое исследование.

Лактация

Неизвестно, проникает ли сипонимод или его основные метаболиты в грудное молоко. Сипонимод и его метаболиты проникают в молоко крыс. Сипонимод не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Влияние сипонимода на фертильность человека не оценивалось. Не отмечено влияния сипонимода на репродуктивные органы самцов у крыс и обезьян или на показатели фертильности у крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Сипонимод оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или не оказывает его вовсе. Однако на фоне начала терапии препаратом может развиваться головокружение. В связи с вышесказанным в первый день терапии пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами (раздел 4.4).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции (НР) – головная боль (15 %) и артериальная гипертензия (12,6 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В пределах каждого системно-органного класса нежелательные лекарственные реакции (НЛР) распределены по убыванию частоты возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1 / 10$), часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$), нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1 / 100$), редко (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1 / 1000$), очень редко ($< 1 / 10000$), частота неизвестна (невозможно оценить частоту по доступным данным).

Таблица 2 – Табличное резюме НР

Инфекционные и паразитарные заболевания	
<i>Herpes zoster</i>	Часто

Криптококковый менингит	Частота неизвестна
Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы)	
Меланоцитарный невус	Часто
Базальноклеточная карцинома	Часто
Плоскоклеточная карцинома	Нечасто
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	
Лимфопения	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Часто
Судороги	Часто
Тремор	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Макулярный отек	Часто
Нарушения со стороны сердца	
Брадикардия	Часто
АВ-блокада (I и II степени)	Часто
Нарушения со стороны сосудов	
Артериальная гипертензия	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Часто
Диарея	Часто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Боль в конечностях	Часто
Общие расстройства и реакции в месте введения	
Периферический отек	Часто
Астения	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Увеличение показателей функции печени	Очень часто
Снижение показателей функции легких	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекционные заболевания

В клиническом исследовании III фазы у пациентов с вторично-прогрессирующим РС общая частота развития инфекций была сравнима в группе сипонимода и группе плацебо (49,0 % и 49,1 % соответственно). Однако на фоне терапии сипонимодом было отмечено увеличение частоты развития инфекций, вызванных VZV (2,5 %), по сравнению с плацебо (0,7 %).

В любое время терапии сипонимодом регистрировались случаи менингита или менингоэнцефалита, вызванные вирусом *Varicella zoster*. При применении сипонимода отмечены также случаи развития криптококкового менингита (см. раздел 4.4).

Макулярный отек

У пациентов, получавших сипонимод, макулярный отек развивался чаще (1,8 %), чем в группе плацебо (0,2 %). И хотя большинство случаев возникло в пределах 3–4 месяцев

после начала приема препарата, часть случаев была зарегистрирована у пациентов, получавших препарат более 6 месяцев (см. раздел 4.4). У некоторых пациентов отмечалась нечеткость зрения или снижение остроты зрения, однако у других не было отмечено клинических проявлений, нарушение было диагностировано при плановом офтальмологическом обследовании. В целом, после прекращения приема препарата отмечалось улучшение или спонтанное разрешение состояния. Оценку риска развития рецидива после возобновления приема препарата не проводили.

Брадикардия

В начале терапии сипонимодом может отмечаться кратковременное снижение ЧСС, а также замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел 4.4). У 6,2 % пациентов, получавших сипонимод, отмечено развитие брадикардии по сравнению с 3,1 % пациентов, получавших плацебо; развитие АВ-блокады зарегистрировано у 1,7 % пациентов, получавших лечение препаратом по сравнению с 0,7 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4).

Максимальное снижение ЧСС отмечено в течение первых 6 часов после приема.

В начале терапии препаратом отмечается транзиторное дозозависимое снижение ЧСС с последующей стабилизацией на фоне приема препарата в дозе ≥ 5 мг. По сравнению с плацебо частота случаев брадикардии (АВ-блокада и синусовая пауза) при применении сипонимода была выше.

Большинство случаев АВ-блокады и синусовой паузы отмечены при применении препарата в дозе свыше 2 мг, при этом частота таких явлений была заметно выше при отсутствии фазы титрации.

Снижение ЧСС, вызванное сипонимодом, может быть скорректировано применением атропина или изопреналина.

Показатели функции печени

У пациентов с РС на фоне терапии сипонимодом описаны случаи повышения активности печеночных ферментов (в основном повышение активности АЛТ). В исследовании III фазы у пациентов с ВПРС повышение активности печеночных ферментов в группе сипонимода (11,3 %) наблюдалось чаще, чем у пациентов в группе плацебо (3,1 %), в основном за счет увеличения активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)). Большая часть случаев повышения активности печеночных ферментов зарегистрирована в течение 6 месяцев после начала терапии. Возвращение показателей активности АЛТ к норме отмечалось примерно в течение 1 месяца после прекращения приема сипонимода (см. раздел 4.4).

Артериальное давление

В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ВПРС чаще отмечалась артериальная гипертензия в группе сипонимода (12,6 %), чем в группе плацебо (9,0 %). Увеличение систолического и диастолического артериального давления отмечалось на ранней стадии терапии препаратом и достигало максимума приблизительно через 6 месяцев терапии

(систолическое – 3 мм рт. ст., диастолическое – 1,2 мм рт. ст.), после чего оставалось стабильным. Указанный эффект сохранялся на фоне продолжающегося лечения.

Судороги

Случаи развития судорог в исследовании III фазы у пациентов с ВПРС отмечались у 1,7 % пациентов, получавших сипонимод, и у 0,4 % пациентов в группе плацебо.

Влияние на дыхательную систему

На фоне терапии сипонимодом отмечалось незначительное снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода. В клиническом исследовании III фазы у пациентов с ВПРС на 3 и 6 месяцах среднее изменение от исходного значения в группе сипонимода составляло -0,1 л в обеих временных точках, в группе плацебо при этом изменений не было. Данные наблюдения были несколько выше (среднее изменение ОФВ1 примерно на 0,15 по сравнению с исходным уровнем) у пациентов с заболеваниями дыхательной системы, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или астма, получающих лечение сипонимодом. На фоне хронической терапии данное снижение не приводило к клинически значимым НЯ и не сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии кашля или одышки (см. раздел 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь,

Республиканское Унитарное Предприятие «Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон отдела фармаконадзора/факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж
Телефон: +7 7172 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz
Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

На основании случая развития у здоровых добровольцев брадикардии с клиническими проявлениями после приема разовой дозы 75 мг, установлено, что максимальная переносимая доза составляет 25 мг. Несколько добровольцев получали непредусмотренные дозы до 200 мг в сутки в течение 3–4 дней и у них наблюдались преходящие слабо или умеренно выраженные отклонения лабораторных показателей функции печени без клинических проявлений.

После приема сипонимода в дозе 84 мг у одного из пациентов (с депрессией в анамнезе) было отмечено небольшое увеличение активности печеночных трансаминаз.

При развитии передозировки при первом приеме препарата или во время фазы титрации следует контролировать состояние пациента с целью выявления вероятных признаков и симптомов брадикардии, с возможностью продления наблюдения до утра следующего дня. Необходимо регулярно контролировать показатели артериального давления, частоты пульса с проведением ЭКГ исследования (см. разделы 4.2 и 4.4).

Специфического антидота для сипонимода не существует. Сипонимод не удаляется в значимом количестве из организма методом диализа или плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство. Селективное иммунодепрессивное средство.

Код АТХ: L04AA42

Механизм действия

Сипонимод является модулятором сфингозин-1-фосфатного рецептора (S1P). Он селективно связывается с двумя из пяти типов рецепторов S1P, сопряженных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), а именно S1P1 и S1P5. Выступая как функциональный антагонист рецепторов S1P1 на поверхности лимфоцитов, сипонимод препятствует их выходу из лимфатических узлов. Это приводит к снижению рециркуляции Т-лимфоцитов в центральную нервную систему (ЦНС) и, таким образом, ограничивает развитие центрального воспаления.

Фармакодинамические эффекты

Снижение уровня лимфоцитов периферической крови.

В течение 6 часов после приема первой дозы сипонимод вызывает дозозависимое снижение количества лимфоцитов в периферической крови из-за обратимого перераспределения в лимфоидных тканях.

На фоне продолжительного ежедневного приема количество лимфоцитов продолжает снижаться, достигая наименьшего срединного значения (90 % ДИ), приблизительно равного 0,560 (0,271–1,08) клеток/нл, что составляет 20–30 % от исходного уровня у типичных пациентов с ВПРС не японского происхождения с генотипом изофермента CYP2C9*1*1 или *1*2. Низкое количество лимфоцитов сохраняется при продолжительном ежедневном приеме.

У подавляющего большинства (90 %) пациентов с ВПРС количество лимфоцитов, как правило, возвращается к норме в течение 10 дней после прекращения приема препарата. Остаточный эффект снижения количества лимфоцитов в периферической крови может сохраняться в течение 3–4 недель после приема последней дозы препарата.

Ритм и частота сердечных сокращений

В начале приема сипонимод вызывает временное снижение ЧСС и замедление атриовентрикулярной проводимости (см. раздел 4.4 и 4.8.), что механистически связано с активацией калиевых каналов внутреннего выпрямления, связанных с G-белком (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium, GIRK) посредством стимуляции рецептора S1P1, что приводит к клеточной гиперполяризации и снижению возбудимости. Из-за функционального антагонизма сипонимода к рецепторам S1P1 первоначальное титрование сипонимода последовательно снижает чувствительность GIRK-каналов до тех пор, пока не будет достигнута поддерживающая доза.

Потенциал к удлинению интервала QT

Влияние сипонимода на реполяризацию миокарда в терапевтических (2 мг) и супратерапевтических дозах (10 мг) было оценено в специализированном QT-исследовании. Не получено данных о наличии у сипонимода аритмогенного потенциала, связанного с удлинением интервала QT. Через 3 часа после приема дозы сипонимода увеличивалось среднее плацебо-скорректированное значение QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) с поправкой по исходному значению, более чем на 5 мс, средний максимальный эффект составил 7,8 мс при приеме дозы 2 мг и 7,2 мс – при дозе 10 мг. Верхняя граница одностороннего 95 % ДИ для $\Delta\Delta\text{QTcF}$ во всех временных точках оставалась ниже величины 10 мс. Категориальный анализ не выявил случаев удлинения интервала QTc > 480 мс на фоне лечения, случаев удлинения интервала QTc на > 60 мс от исходного уровня и случаев увеличения скорректированного или не скорректированного значения QT / QTc > 500 мс.

Функция легких

Прием одной или нескольких доз препарата в течение 28 дней не сопровождался клинически значимым увеличением сопротивления дыхательных путей при проведении оценки по величине объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и мгновенной объемной скорости выдоха 25–75 % (МОС 25–75) от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). При однократном приеме нетерапевтической дозы (> 10 мг) отмечена небольшая тенденция к снижению ОФВ1. Прием нескольких доз приводил к легким или умеренным изменениям ОФВ1 и МОС 25–75% вне зависимости от величины дозы и времени суток, которые не сопровождалась клиническими проявлениями увеличения сопротивления дыхательных путей.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность сипонимода изучалась в исследовании III фазы, в котором оценивалось дозирование 2 мг один раз в день у пациентов с ВПРС.

Исследование A2304 (EXPAND) при ВПРС

Исследование A2304 представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы продолжительностью, зависящей от исходов и последующего наблюдения у пациентов с ВПРС, у которых были документально подтверждены признаки прогрессирования в течение предшествующих 2 лет при отсутствии или независимо от наличия рецидивов, при отсутствии признаков рецидива в течение 3 месяцев до включения в исследование и со средним баллом по расширенной шкале статуса инвалидности (РШСИ, Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 3,0 до 6,5 на момент включения в исследование. Медиана РШСИ на исходном уровне составляла 6,0. Пациенты старше 61 года в исследование не включались. Что касается активности заболевания, особенности, характерные для воспалительной активности при ВПРС, могут быть связаны с рецидивом или визуализацией (т. е. очаговые поражения на T1-взвешенных изображениях, контрастируемые гадолинием, или активные [новые или увеличивающиеся] очаговые поражения на T2-взвешенных изображениях).

Пациенты были рандомизированы 2:1, для приема сипонимода в дозе 2 мг один раз в день или плацебо. Клиническая оценка проводилась при скрининге, каждые 3 месяца и во время рецидива. Оценка МРТ проводилась при скрининге и каждые 12 месяцев.

Первичной конечной точкой исследования было время до 3-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации (ППИ, confirmed disability progression, CDP), определяемого как увеличение как минимум на 1 балл по сравнению с исходным уровнем по расширенной шкале статуса инвалидности (увеличение на 0,5 балла для пациентов с исходным уровнем 5,5 или более по расширенной шкале статуса инвалидности), сохраняющееся в течение 3 месяцев. Ключевыми вторичными конечными точками были время до подтвержденного 3-месячного ухудшения по меньшей мере на 20 % от исходного уровня в тесте ходьбы на 25 футов (T25W) и изменение по сравнению с исходным уровнем объема поражения на T2-взвешенном изображении. Дополнительные вторичные конечные точки включали время до 6-месячного подтвержденного прогрессирования инвалидизации, процентное изменение объема мозга и показатели активности воспалительного заболевания (годовая частота рецидивов, поражения на МРТ). Конечной точкой исследования было изменение скорости когнитивной обработки по результатам теста на сопоставление символов и цифр.

Продолжительность исследования различалась для отдельных пациентов (медиана продолжительности исследования составляла 21 месяц, диапазон: от 1 дня до 37 месяцев).

В исследование был включен 1651 рандомизированный пациент, принимавший либо сипонимод в дозе 2 мг (N=1105) либо плацебо (N=546); исследование завершили 82 % пациентов, принимавших сипонимод, и 78 % пациентов, принимавших плацебо. Средний возраст составил 49 лет, средняя продолжительность заболевания — 16 лет, а средний балл по расширенной шкале статуса инвалидности — 6,0 на исходном уровне. У 64 % пациентов не было рецидивов в течение 2 лет до включения в исследование, а у 76 % на исходном МРТ-сканировании не было поражений, контрастируемых гадолинием. 78 % пациентов ранее лечились от рассеянного склероза.

Конечные точки	A2304 (EXPAND)	
	Сипонимод 2 мг (n=1099)	Плацебо (n=546)
Снижение риска ¹	26 % [(p<0,0058)] ⁶	
Среднегодовая частота рецидивов (СЧР)	0,071	0,152
Снижение частоты ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
Конечные точки, связанные с МРТ		
Изменение объема поражения на T2-взвешенном изображении по сравнению с исходным уровнем (мм ³) ³	+184 мм ³	+879 мм ³
Разница в изменении объема поражений на T2-взвешенном изображении	-695 мм ³ (p<0,0001) ⁷	
Процентное изменение объема мозга относительно исходного уровня (95% ДИ) ³	-0,497 %	- 0,649 %
Разница в процентном изменении объема мозга	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
Среднее совокупное количество Gd-контрастируемых поражений на T1-взвешенных изображениях (95 % ДИ) ⁴	0,081	0,596
Снижение частоты	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
Доля пациентов с ухудшением на 4 балла в тесте на сопоставление символов и цифр ⁵	16,0 %	20,9 %
Снижение риска ¹	25 % [(p<0,0001)] ⁶	
¹ Из модели Кокса для времени до прогрессирования ² Из модели для повторяющихся событий ³ Среднее значение за 12-й и 24-й месяцы ⁴ До 24 месяца ⁵ Подтверждено через 6 месяцев ⁶ [Номинальное значение p для конечных точек, не включенных в иерархическое тестирование и не скорректированных с учетом множественности] ⁷ Неподтверждающее значение p; процедура иерархического тестирования завершена до достижения конечной точки		

Результаты исследования показали переменное, но устойчивое снижение риска в течение 3-х и 6-месячного периодов ППИ при приеме сипонимода по сравнению с плацебо в подгруппах, определенных на основе пола, возраста, активности рецидивов до исследования, активности заболевания на исходной МРТ, продолжительности заболевания и уровней инвалидности на исходном уровне.

В подгруппе пациентов (n=779) с активным заболеванием (определяемых как пациенты с рецидивом в течение 2 лет до исследования и/или с наличием Gd-контрастируемых поражений на T1-взвешенных изображениях на исходном уровне) исходные характеристики были аналогичны характеристикам в общей популяции. Средний возраст составил 47 лет, средняя продолжительность заболевания — 15 лет, средний балл по РШСИ на исходном уровне — 6,0.

Время начала прогрессирования при 3-месячном и 6-месячном ППИ было значительно задержано у пациентов с активным заболеванием, получавших сипонимод, на 31 % по сравнению с плацебо (отношение рисков [ОР] 0,69; 95 % ДИ: 0,53, 0,91) и на 37 % по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ: 0,47, 0,86) соответственно. СЧР (подтвержденные

приеме сипонимода в дозе 2 мг один раз в сутки в течение 10 дней среднее значение C_{max} на десятый день составляло 30,4 нг/мл, а среднее значение AUC_{tau} – 558 ч*нг/мл. Равновесное состояние достигалось приблизительно через 6 дней многократного приема один раз в сутки.

Прием пищи не влиял на системную экспозицию сипонимода (C_{max} и AUC), несмотря на позднее достижение t_{max} , которое составляло 8 часов после однократного приема препарата. В связи с вышесказанным препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи (см. раздел 4.2).

Распределение

Сипонимод умеренно распределяется в тканях, средний объем распределения составляет 124 л. Доля сипонимода в плазме крови у человека составляет 68 %. В исследованиях у животных показано, что сипонимод легко проходит через гематоэнцефалический барьер. Степень связывания сипонимода с белками плазмы крови у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции печени и нарушением функции почек составляет > 99,9 %.

Биотрансформация

Сипонимод подвергается активному метаболизму в основном за счет изофермента CYP2C9 (79,3 %), и в меньшей степени – изофермента CYP3A4 (18,5 %).

Предполагается, что фармакологическая активность основных метаболитов сипонимода, М3 и М17, не вносит вклада в его клиническую эффективность и безопасность у человека.

Согласно результатам *in vitro* исследований, сипонимод при приеме в терапевтической дозе 2 мг 1 раз в сутки и его основные системные метаболиты М3 и М17 не обладают клинически значимым потенциалом межлекарственного взаимодействия со всеми исследованными изоферментами CYP системы цитохрома и белками-переносчиками, в связи с чем проведение соответствующих клинических исследований не требовалось.

Изофермент CYP2C9 является полиморфным, в зависимости от генотипа изменяется доля участия двух путей окислительного метаболизма в выведении препарата. Согласно результатам моделирования физиологически-зависимой фармакокинетики, в зависимости от CYP2C9-генотипа различается степень ингибирования изофермента CYP2C9, и индукции пути, опосредованного изоферментом CYP3A4. Предполагено, что чем меньше метаболическая активность изофермента CYP2C9 при соответствующем генотипе, тем более выражен эффект веществ, влияющих на изофермент CYP3A4, на экспозицию сипонимода (см. раздел 4.5).

Элиминация

У пациентов с РС кажущийся системный клиренс (CL/F) составил 3,11 л/ч. Кажущийся период полувыведения сипонимода из плазмы крови составляет около 30 часов.

Выведение из системной циркуляции происходит в основном за счет метаболизма и последующего выведения с желчью/калом. В моче сипонимод в неизменном виде не обнаруживается.

Линейность

Концентрация сипонимода после многократного приема в дозах от 0,3 мг до 20 мг один раз в сутки увеличивается дозопропорционально.

Концентрация сипонимода в равновесном состоянии в 2–3 раза превышает концентрацию после приема первой дозы и достигается приблизительно через 6 дней при приеме один раз в сутки. Для достижения клинической терапевтической дозы 2 мг необходим шестидневный период фазы титрации, после чего требуется дополнительно 4 дня приема для достижения равновесной концентрации в плазме крови.

Характеристики у особых групп пациентов

Генотип изофермента CYP2C9

Генотип изофермента CYP2C9 влияет на CL/F сипонимода. В двух анализах популяционной фармакокинетики показано, что участники с генотипами CYP2C9*1*1 и *1*2 являются быстрыми метаболиторами, участники с генотипом *2*2 и *1*3 – промежуточными метаболиторами, а участники с генотипом *2*3 и *3*3 – медленными. У участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 отмечено уменьшение показателя CL/F на 20 %, 35–38 %, 45–48 % и 74 % соответственно по сравнению с участниками с генотипом CYP2C9*1*1. Таким образом, экспозиция сипонимода у участников с генотипами CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 и *3*3 увеличивалась приблизительно на 25 %, 61 %, 91 % и 284 % по сравнению с участниками с генотипом *1*1 (см. Таблицу 4) (см. разделы 4.2 и 4.4).

Существуют и другие, более редко встречающиеся полиморфизмы CYP2C9. Фармакокинетика сипонимода у таких субъектов не оценивалась. Некоторые полиморфизмы, такие как *5, *6, *8 и *11, связаны со снижением или потерей функции фермента. Считается, что аллели CYP2C9 *5, *6, *8 и *11 имеют общую частоту примерно 10 % в популяциях африканского происхождения, 2 % в популяциях латиноамериканского/испанского происхождения и <0,4 % у европеоидов и монголоидов.

Таблица 4. Влияние генотипа CYP2C9 на сипонимод CL/F и системное воздействие

CYP2C9 генотип	Частота у европеоидов	Предполагаемый CL/F (л/ч)	% CYP2C9*1*1 CL/F	% увеличения экспозиции по сравнению с CYP2C9*1*1
Быстрый метаболитатор				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
Промежуточный метаболитатор				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25

СYP2C9 генотип	Частота европеоидов	у Предполагаемый CL/F (л/ч)	% СYP2C9*1*1 CL/F	% увеличения экспозиции по сравнению с СYP2C9*1*1
СYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
Медленный метаболизатор				
СYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
СYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Лица пожилого возраста

Согласно оценке популяционной фармакокинетики, не требуется коррекция дозы сипонимода у пожилых пациентов (в возрасте 65 лет и старше). В клинических исследованиях не участвовали пациенты старше 61 года. Сипонимод следует с осторожностью применять у пожилых пациентов (см. раздел 4.2).

Пол

Результаты оценки популяционной фармакокинетики свидетельствуют, что коррекция дозы в зависимости от пола не требуется.

Раса/этническая принадлежность

У здоровых добровольцев европеоидной расы и японского происхождения не отмечено различий фармакокинетических параметров после приема однократной дозы, что говорит об отсутствии этнических различий в фармакокинетике сипонимода.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек слабой, средней или тяжелой степени не требуется. Средний период полувыведения и C_{max} сипонимода (общего и несвязанного) были сопоставимы у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и здоровыми добровольцами. Величина AUC общего и несвязанного вещества были незначительно выше (на 23–33 %) по сравнению со здоровыми добровольцами. Влияние терминальной стадии почечной недостаточности или гемодиализа на фармакокинетику сипонимода не изучалось. Учитывая высокую степень связывания сипонимода с белками плазмы крови (> 99,9 %), маловероятно, что гемодиализ может оказывать влияние на концентрацию общего и несвязанного сипонимода, в связи с чем коррекция дозы не представляется необходимой.

Нарушение функции печени

Применение сипонимода у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени противопоказано. У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. После приема однократной дозы 0,25 мг величина AUC несвязанного сипонимода у пациентов с нарушением функции печени средней и

тяжелой степени выше соответственно на 15 % и 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами. Средний период полувыведения сипонимода не изменялся при нарушении функции печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кайендра, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кросповидон (тип А)
Глицерил дибегенат
Кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт частично гидролизованный
Титана диоксид (E171)
Тальк
Лецитин соевый (E322)
Камедь ксантановая
Краситель железа оксид красный (E172)
Краситель железа оксид черный (E172)

Кайендра, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кросповидон (тип А)
Глицерил дибегенат
Кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт частично гидролизованный
Титана диоксид (E171)
Тальк

Лецитин соевый (E322)

Камедь ксантановая

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

После отпуска пациенту хранить при температуре не выше 25 °С не более 3 месяцев.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Кайендра, 0,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 12 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из ПА / Ал / ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 блистеру в картонном пенале вместе с листком-вкладышем (инструкцией по медицинскому применению) в картонную пачку («стартовая упаковка») или по 10 блистеров вместе с листком-вкладышем (инструкцией по медицинскому применению) в картонную пачку.

Кайендра, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из ПА / Ал / ПВХ и алюминиевой фольги. По 2 блистера вместе с листком-вкладышем (инструкцией по медицинскому применению) в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария / Switzerland,

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ / Novartis Overseas Investments AG,
4056 Базель, Лихтштрассе 35 / 4056 Basel, Lichtstrasse 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Тел.: +7 (495) 967 12 70

Факс: +7 (495) 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кайендра доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>