МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003258- 201020
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Текфидера

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003258
ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Текфидера
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: диметилфумарат
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы кишечнорастворимые
СОСТАВ
Одна капсула 120 мг содержит:
действующее вещество: диметилфумарат 120 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 131,6 мг, кроскармеллоза натрия 15,0 мг, тальк 19,8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2,6 мг, магния стеарат 5,0 мг, триэтилцитрат 7,6 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] 5,48 мг, 30% дисперсия метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера [1:1] 32,01 мг, симетикон 0,2 мг, натрия лаурилсульфат 0,25 мг, полисорбат-80 0,76 мг, тальк (микронизированый) 13,7 мг;
Оболочка капсулы
Корпус капсулы: желатин 56,45 мг, титана диоксид (Е171) 1,15 мг;
Крышечка капсулы: желатин 37,41 мг, титана диоксид (Е171) 0,92 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,06 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF (Е133) 0,01 мг.
Маркировка капсулы (чернила черные):
Шеллак, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (Е172).
Одна капсула 240 мг содержит:
действующее вещество: диметилфумарат 240 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 104,6 мг, кроскармеллоза натрия 18,5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 4,3 мг, магния стеарат 1,8 мг, триэтилцитрат 9,5 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1] 6,78 мг, 30% дисперсия метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера [1:1] 39,87 мг, симетикон 0,2 мг, натрия лаурилсульфат 0,30 мг, полисорбат-80 0,95 мг, тальк (микронизированый) 17,1 мг;

Оболочка капсулы

Корпус капсулы: желатин 56,11 мг, титана диоксид (Е171) 1,38 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,09 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF (Е133) 0,01 мг;

Крышечка капсулы: желатин 37,41 мг, титана диоксид (Е171) 0,92 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,06 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF (Е133) 0,01 мг.

Маркировка капсулы (чернила черные):

Шеллак, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (Е172).

ОПИСАНИЕ

Капсулы 120 мг:

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы размера 0 со светло-зеленой крышечкой и белым корпусом, с маркировкой чернилами черного цвета «BG-12 120 mg» на корпусе капсулы.

Содержимое капсулы – микротаблетки белого или почти белого цвета.

Капсулы 240 мг:

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы размера 0 со светло-зелеными крышечкой и корпусом, с маркировкой чернилами черного цвета «BG-12 240 mg» на корпусе капсулы.

Содержимое капсулы – микротаблетки белого или почти белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства

КОД АТХ: L04AX07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм терапевтического действия диметилфумарата при рассеянном склерозе не до конца изучен. В доклинических исследованиях было показано, что фармакодинамическое действие диметилфумарата, в основном, обусловлено активацией транскрипции ядерного фактора 2, подобного эритроидному деривату 2(Nrf2). Установлено, что диметилфумарат активирует Nrf2-зависимые антиоксидантные гены пациентов (например, NAD(P)H дегидрогеназа, хинон 1; [NQO1]).

Влияние на иммунную систему

Диметилфумарат оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Также показано, что диметилфумарат и его основной метаболит, монометилфумарат, существенно снижают иммунную клеточную активность и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов в ответ на индуцируемую воспалительную реакцию. У пациентов с псориазом диметилфумарат оказывает влияние на фенотип лимфоцитов за счет снижения образования провоспалительных цитокинов (T_H1, T_H17), и повышения продукции противовоспалительных цитокинов (T_H2). Терапевтическая активность диметилфумарата подтверждена при моделировании воспаления и нейровоспалительной травмы. В течение первого года применение диметилфумарата может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови, в среднем на 30% от исходного значения, с последующей его стабилизацией.

Клиническая эффективность

Эффективность и безопасность препарата Текфидера была подтверждена в ходе двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых двухлетних исследований (исследование 1, DEFINE, и исследование 2, CONFIRM) с участием, соответственно, 1234 пациентов и 1417 пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (РРРС). Пациенты с прогрессирующими формами заболевания не были включены в эти исследования.

Основные усредненные характеристики пациентов, участвовавших в **исследовании 1**, были следующими: возраст – 39 лет; продолжительность заболевания – 7,0 лет; сумма баллов по расширенной шкале оценки инвалидизации (РШОИ) – 2,0. Кроме того, у 16 % пациентов сумма баллов по шкале РШОИ была >3,5; у 28 % пациентов зарегистрировано ≥2 рецидивов за предыдущий год, а 42 % пациентов получали другую общепринятую для рассеянного склероза терапию. У 36 % пациентов в подгруппе с дополнительной оценкой результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечали, по крайней мере, одно поражение, накапливающее гадолиний (Gd^+). В среднем, количество Gd^+-очагов составляло 1,4.

В качестве «первичной» конечной точки в исследовании 1 была выбрана доля пациентов с рецидивом заболевания через 2 года терапии. «Вторичные» конечные точки включали: количество новых или впервые увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов, количество Gd^+-очагов, ежегодная частота рецидивов и время до подтвержденного стойкого (в течение 12 недель) прогрессирования инвалидизации. В исследовании 1 Текфидера продемонстрировала клинически выраженный и статистически достоверный эффект в отношении всех «первичных» и «вторичных» конечных точек. Доля пациентов, у которых

отмечали рецидив заболевания на фоне применения препарата Текфидера и плацебо, составляла, соответственно, 0,27 и 0,461 (снижение риска на 49 %, $p < 0,0001$). Ежегодная частота рецидивов у пациентов в группе препарата Текфидера и плацебо была, соответственно, 0,172 и 0,364 (относительное снижение на 53 %, $p < 0,0001$). Доля пациентов с подтвержденной прогрессирующей инвалидизацией была определена, соответственно, как 0,164 и 0,271 (снижение риска на 38 %, $p = 0,005$). Число новых или впервые увеличившихся Т2-очагов за 2 года лечения составляло 3,2 у пациентов на фоне применения препарата Текфидера, и 16,5 - в группе плацебо (снижение риска на 85 %, $p < 0,0001$), а количество Gd^{+}-очагов было, соответственно, 0,1 и 1,8 (снижение относительного риска на 90 %, $p < 0,0001$).

Дизайн исследования 2 отличался от дизайна исследования 1 тем, что врач/исследователь, оценивавший эффективность применения препарата, не знал каким методом проводилось лечение, а также наличием третьей группы пациентов, получавших препарат сравнения на основе глатирамера ацетата (ГА). Усредненные исходные характеристики пациентов в исследовании 2 были следующими: возраст 37 лет, длительность заболевания 6,0 лет, сумма баллов по шкале РШОИ 2,5. Кроме того, у 17 % пациентов сумма баллов по шкале РШОИ была > 3,5, у 32 % пациентов было зарегистрировано ≥ 2 рецидивов за предыдущий год, а 30 % пациентов получали другую общепринятую для рассеянного склероза терапию. «Первичной» конечной точкой в исследовании 2 была ежегодная частота рецидивов в течение 2 лет. В качестве «вторичных» конечных точек были выбраны количество новых или впервые увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов, количество Т1-гипоинтенсивных очагов, относительное число рецидивов и время до подтвержденного стойкого (в течение 12 недель) прогрессирования инвалидизации.

Текфидера продемонстрировала клинически выраженный и статистически достоверный эффект в отношении «первичной» и большинства «вторичных» конечных точек в исследовании 2. Ежегодная частота рецидивов составила 0,224 в группе пациентов, получавших препарат Текфидера, 0,401 в группе плацебо (снижение риска на 44 %, $p < 0,0001$) и 0,286 в группе пациентов, получавших ГА. Доли пациентов с рецидивами заболевания составили 0,291 в группе препарата Текфидера, 0,410 в группе плацебо (относительное снижение риска на 34 %, $p < 0,0001$) и 0,321 в группе ГА. Доли пациентов с подтвержденной прогрессирующей инвалидизацией были определены как 0,128 в группе препарата Текфидера, 0,169 в группе плацебо (относительное снижение риска на 21 %, $p = 0,25$) и 0,156 в группе ГА. Количество новых или впервые увеличившихся Т2-гиперинтенсивных очагов за два года лечения составило 5,7 в группе получавших препарат

Текфидера, 19,9 в группе получавших плацебо (относительное снижение на 71 %, $p < 0,0001$) и 9,6 в группе получавших ГА, а количество Gd^+-очагов, соответственно, 0,5, 2,0 (относительное снижение рисков 74%, $p < 0,0001$) и 0,7.

Клиническая эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания

В подгруппе пациентов с высокой активностью заболевания была продемонстрирована стабильная клиническая эффективность препарата Текфидера в отношении снижения количества рецидивов заболевания, тогда как влияние на период времени до наступления трехмесячного устойчивого прогрессирования инвалидизации четко не установлено.

Дети

Препарат Текфидера изучался в проспективном, открытом, неконтролируемом исследовании у 22 детей в возрасте от 13 до 17 лет (4 пациента в возрасте 14 лет и младше) с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. Пациенты получали препарат Текфидера по 120 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 240 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель. Среднее число новых или впервые увеличивающихся Т2-гиперинтенсивных очагов изменилось с 2 в 8-недельный период оценки до лечения до 0 в последние 8 недель периода лечения (медианное изменение -2, n = 16). Затем пациенты входили в дополнительное исследование на следующие 96 недель. Среди 10 пациентов с доступными данными МРТ между неделями 64 и 72 дополнительного исследования среднее число субъектов с новыми или вновь увеличивающимися Т2-гиперинтенсивными очагами было равно 0 (диапазон 0,2). В течение всего периода лечения (120 недель) ежегодная частота обострений была равна 0,2, что соответствует относительному снижению частоты обострений на 84,5% (n=20; 95 % доверительный интервал (ДИ) [66,8; 92.8], $p < 0,0001$), по сравнению с годом перед началом терапии. Принимая во внимание ограничения дизайна исследования (неконтролируемое, сравнение до и после принятия дозы), эти данные следует рассматривать с осторожностью.

Фармакокинетика

Диметилфумарат после приема внутрь подвергается быстрому пресистемному гидролизу под действием эстераз и превращается в основной метаболит, монометилфумарат, который также обладает фармакологической активностью. В связи с тем, что диметилфумарат не определяется в плазме крови после приема препарата Текфидера внутрь, все фармакокинетические параметры определяются для его активного метаболита,

монометилфумарата.

Фармакокинетику диметилфумарата изучали у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых добровольцев.

Всасывание

Время достижения максимальной концентрации монометилфумарата (T_{max}) составляет от 2 до 2,5 часов. Так как кишечнорастворимые капсулы препарата Текфидера содержат микротаблетки, которые защищены кишечнорастворимой оболочкой, всасывание происходит только после эвакуации из желудка (обычно, менее чем через 1 час). После приема препарата в дозе 240 мг 2 раза в сутки во время приема пищи у пациентов с рассеянным склерозом медиана максимальной концентрации (C_{max}) составляет 1,72 мг/л, а общая экспозиция, площадь под кривой «концентрация-время», (AUC) – 8,02 час•мг/л. В целом, C_{max} и AUC повышаются, примерно, пропорционально принятой дозе в диапазоне изученных доз (от 120 до 360 мг). Прием пациентами с рассеянным склерозом двух доз препарата 240 мг с интервалом 4 часа в рамках трехразового приема препарата в сутки сопровождается минимальной кумуляцией монометилфумарата в крови и не оказывает влияние на профиль безопасности препарата (увеличение медианы C_{max} составляет 12 % по сравнению с приемом препарата 2 раза в сутки (1,72 мг/л и 1,93 мг/л, соответственно, при дву- и трехкратном приеме).

Применение препарата во время приема пищи не влияет на концентрацию диметилфумарата в крови. Тем не менее, прием препарата во время еды может улучшить переносимость лечения с учетом возможности развития таких нежелательных явлений, как «приливы» крови или нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (см. раздел «Побочное действие»).

Распределение

Кажущийся объем распределения после приема диметилфумарата внутрь в дозе 240 мг варьируется от 60 л до 90 л. Связывание монометилфумарата с белками плазмы крови человека находится в диапазоне 27 - 40 %.

Метаболизм

У человека метаболизм диметилфумарата в значительной мере происходит под воздействием эстераз ЖКТ, крови и тканей организма; менее 0,1 % диметилфумарата выводится в неизмененном виде с мочой. Затем метаболизм диметилфумарата продолжается с участием цикла трикарбоновых кислот без вовлечения изоферментов системы цитохрома Р450. При однократном приеме 240 мг меченного изотопом диметилфумарата глюкоза была определена в плазме крови человека в качестве основного

метаболита. Другими циркулирующими в крови метаболитами являются фумаровая кислота, лимонная кислота и монометилфумарат. Последующий метаболизм фумаровой кислоты происходит с участием цикла трикарбоновых кислот, а выделение CO_2 с дыханием является основным путем выведения.

Выведение

Выдыхание CO_2 является основным путем выведения диметилфумарата; с дыханием выводится примерно 60% принятой дозы препарата. Выведение препарата почками и кишечником являются вторичными путями элиминации, и составляют 15,5 % и 0,9 % введенной дозы препарата, соответственно.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) монометилфумарата - короткий (примерно 1 час), и через 24 часа в крови большинства пациентов не обнаруживается монометилфумарат. При многократном приеме диметилфумарата в терапевтических дозах не наблюдается кумуляции исходного препарата или монометилфумарата.

Линейность

Концентрация диметилфумарата увеличивается примерно пропорционально дозе в диапазоне от 120 мг до 360 мг, принимаемой как однократно, так и многократно.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Согласно результатам дисперсионного анализа (ANOVA) масса тела пациентов является основной ковариантой экспозиции (C_{max} и AUC) у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. Однако она не влияет на параметры эффективности и безопасности, оцениваемые в ходе клинических исследований.

Пол и возраст пациентов не оказывают клинически значимого влияния на параметры фармакокинетики диметилфумарата. У пациентов в возрасте 65 лет и старше не проводилось исследований фармакокинетики препарата.

У детей

Фармакокинетические параметры диметилфумарата в дозе 240 мг 2 раза в сутки были исследованы в небольшом, открытом, неконтролируемом исследовании у детей в возрасте от 13 до 17 лет (n=21) с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. Фармакокинетические параметры в этой подростковой популяции соответствовали параметрам, ранее выявленным у взрослых пациентов (C_{max} 2,00±1,29 мг/л; $AUC_{0-12ч}$ 3,62±1,16 ч*мг/л, что соответствует суточной AUC 7,24 ч*мг/л).

У пациентов с почечной недостаточностью

В связи с тем, что почки являются вторичным путем выведения диметилфумарата (менее

16 % от принятой дозы препарата), оценка параметров фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилась.

У пациентов с печеночной недостаточностью

В связи с тем, что диметилфумарат и монометилфумарат подвергаются метаболизму с участием ферментов печени, но без вовлечения системы цитохрома Р450, оценка параметров фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась.

Результаты доклинической оценки безопасности

Побочные реакции, описанные в представленных ниже разделах, не были отмечены в клинических исследованиях, но были зарегистрированы в исследованиях на животных при уровнях экспозиции, сопоставимых с клинической экспозицией.

Мутагенность

Результаты стандартной серии тестов *in vitro* и *in vivo* (тест Эймса, тест хромосомных аберраций в клетках млекопитающих) для диметилфумарата и монометилфумарата были отрицательными. Результат микроядерного теста *in vivo* на крысах для диметилфумарата был отрицательный.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности диметилфумарата на крысах и мышах длились до 2 лет. Мыши получали диметилфумарат внутрь в дозах до 400 мг/кг/день, крысы до 150 мг/кг/день. У мышей участились случаи развития карциномы почечных канальцев при применении дозы 75 мг/кг/день, обеспечивающей экспозицию (AUC), эквивалентную терапевтической. У крыс частота случаев развития карциномы почечных канальцев увеличилась при применении дозы 100 мг/кг/день, что приблизительно в 2 раза выше рекомендуемой терапевтической. Применимость приведенных данных для человека неизвестна.

Частота появления плоскоклеточной папилломы и карциномы переднего отдела желудка увеличивалась у мышей при экспозиции эквивалентной, а у крыс меньшей, чем терапевтическая (на основе AUC).

Токсикология

Доклинические исследования на грызунах, кроликах и обезьянах проведены с введением суспензии диметилфумарата (диметилфумарат в 0,8 % гидроксипропил метилцеллюлозе) перорально через зонд. Длительное исследование на собаках проведено с пероральным применением капсул диметилфумарата.

После повторного перорального введения диметилфумарата мышам, крысам, собакам и

обезьянам были отмечены изменения в почках. У всех видов животных выявлена регенерация эпителия почечных канальцев, предполагающая наличие повреждения. При пожизненном применении препарата (двухлетнее исследование) наблюдалась гиперплазия почечных канальцев у крыс. У собак, ежедневно получавших диметилфумарат перорально в течение 11 месяцев в дозе, в 3 раза превышающей рекомендуемую (на основании AUC), наблюдалась кортикальная атрофия. У обезьян, ежедневно получавших диметилфумарат перорально в течение 12 месяцев, при применении дозы в 2 раза выше рекомендуемой (на основании AUC) наблюдалась кортикальная атрофия и некроз отдельных клеток, а при применении дозы в 6 раз выше рекомендуемой (на основании AUC) был выявлен интерстициальный фиброз. Значимость данных наблюдений для человека неизвестна.

У крыс и собак была отмечена дегенерация эпителия семенных канальцев яичек. Данные изменения обнаружены при применении доз, близких к терапевтическим, у крыс, и в 3 раза превышающим терапевтические (на основе AUC) - у собак. Применимость данных результатов для человека неизвестна.

В переднем отделе желудка мышей и крыс были выявлены гиперплазия и гиперкератоз плоского эпителия, воспаление, а при длительности исследования более 3 месяцев - плоскоклеточная папиллома и карцинома. Строение желудка грызунов не соответствует строению желудка человека.

Репродуктивная токсичность

Пероральное применение диметилфумарата в дозах до 375 мг/кг/день (по меньшей мере в 2 раза выше терапевтической) у самцов крыс до и в период спаривания не оказало влияния на фертильность. Пероральное применение диметилфумарата у самок крыс в дозах до 250 мк/кг/день до и в период спаривания, продолжающееся до 7 дня гестации, привело к снижению числа эстральных циклов за 14 дней, а также к увеличению числа животных с удлиненным диэструсом в группе, получавшей самую высокую из изучаемых доз (в 11 раз выше терапевтической). Тем не менее, данные изменения не повлияли на фертильность и число полноценных эмбрионов.

Диметилфумарат проникает через плацентарный барьер в кровь эмбрионов у крыс и кроликов, соотношение концентрации в крови плода и самки равно 0,48-0,64 и 0,1, соответственно. Не было выявлено новообразований у крыс и кроликов при применении диметилфумарата в любых дозах. Пероральное введение диметилфумарата беременным крысам в период органогенеза в дозах до 250 мг/кг/день привело к появлению побочных эффектов у самки (доза в 4 раза выше терапевтической), и к снижению веса плода и задержке оссификации плюсневых костей и фаланг задних конечностей (доза в 11 раз выше

терапевтической). Снижение веса плода и задержка оссификации были расценены как вторичное проявление токсического влияния на организм самки (снижение веса тела и потребление корма).

Пероральное введение диметилфумарата в дозах до 150 мг/кг/день беременным кроликам в период органогенеза не оказало влияния на эмбриофетальное развитие. Вес тела самки снижался при применении доз в 7 раз выше терапевтической; число выкидышей увеличилось при применении доз в 16 раз выше терапевтической.

Пероральное введение диметилфумарата в дозах до 250 мг/кг/день крысам во время беременности и лактации привело к снижению веса тела потомства генерации F1. Замедление полового созревания самцов генерации F1 наблюдалось при применении доз в 11 раз выше терапевтической. Изменений фертильности потомства генерации F1 отмечено не было. Снижение веса тела потомства было расценено как вторичный эффект по отношению к токсическому влиянию препарата на организм самки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Текфидера показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (важная информация о популяциях пациентов, для которых установлена эффективность препарата, изложена в разделе «Фармакодинамика»).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

У пациентов:

- с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови (<0,5x10^9/л);
- с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 $м^2$) или печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных);
- с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в стадии выраженного обострения;
- при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении диметилфумарата у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных было показано токсическое действие препарата на репродуктивную систему. Не рекомендуется применять препарат Текфидера при беременности и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежные методы контрацепции. Препарат Текфидера можно назначать во время беременности **только** в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли диметилфумарат или его метаболиты в грудное молоко человека, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных детей и младенцев. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Текфидера должно быть принято после тщательной оценки соотношения пользы для матери и риска для ребенка.

Фертильность

Данные о влиянии диметилфумарата на фертильность человека отсутствуют. Результаты доклинических исследований не выявили повышенного риска снижения фертильности на фоне применения диметилфумарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Применение препарата необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении рассеянного склероза.

Капсулы следует проглатывать целиком. Капсулы или их содержимое не следует измельчать, делить, растворять, сосать, жевать, так как кишечнорастворимая оболочка микротаблеток, находящихся внутри капсул, препятствует раздражающему воздействию на слизистую оболочку ЖКТ.

Начальная доза составляет 120 мг 2 раза в день. Через 7 дней дозу следует увеличить до рекомендованной поддерживающей дозы 240 мг 2 раза в день (см. раздел «Особые указания»).

При возникновении нежелательных реакций со стороны ЖКТ или эпизодов «приливов» крови дозу препарата можно кратковременно снизить до 120 мг 2 раза в сутки. В течение 1 месяца рекомендуется возобновить прием препарата Текфидера в дозе 240 мг 2 раза в день. Препарат Текфидера следует принимать во время еды, что может способствовать уменьшению интенсивности «приливов» крови и реакций со стороны ЖКТ.

При пропуске дозы запрещается прием двойной дозы препарата Текфидера. В случае, если до следующего планового приема препарата остается более 4 часов, разрешается прием пропущенной дозы. Если до следующего планового приема препарата остается менее 4 часов, следует принять препарат в запланированное время и не принимать пропущенную дозу.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях препарата Текфидера принимало участие ограниченное число пациентов в возрасте 55 лет и старше. Также в исследования не было включено достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше для того, чтобы судить о различиях в переносимости препарата пожилыми и молодыми пациентами. Учитывая механизм действия активного вещества, с теоретической точки зрения, нет достаточных оснований для изменения дозы препарата при лечении пожилых пациентов.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Текфидера у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет не установлены. Проведенные исследования описывают побочные эффекты, фармакодинамику и фармакокинетику препарата Текфидера, но на основании этих данных нельзя дать рекомендацию по режиму дозирования. Нет данных о лечении препаратом Текфидера рассеянного склероза у детей младше 10 лет.

Применение у пациентов с нарушениями функций почек и/или печени

Специальных исследований препарата Текфидера у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилось. По данным клинико-фармакологических исследований изменение дозы препарата у данной категории пациентов не требуется. Лечение пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью нужно проводить с осторожностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У пациентов, получавших лечение диметилфумаратом, наиболее часто (у $\geq 10\,\%$ пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как «приливы»

крови и НЛР со стороны ЖКТ (в том числе, диарея, тошнота, боль в животе, боль в верхней части живота). «Приливы» крови и НЛР со стороны ЖКТ чаще развиваются в начале терапии (в основном, в течение первого месяца). У пациентов, у которых развиваются подобные симптомы, «приливы» крови и желудочно-кишечные явления могут периодически возникать и в течение всего периода лечения. Наиболее часто причиной отмены препарата Текфидера (у > 1 % пациентов) были «приливы» крови (3 %) и НЛР со стороны ЖКТ (4 %).

НЛР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости:

Очень часто:	≥ 1/10 (> 10 %);
Часто:	от ≥ 1/100 до < 1/10 (от ≥ 1 % до < 10 %);
Нечасто:	от ≥ 1/1000 до < 1/100 (от ≥ 0,1 % до < 1 %);
Редко:	от ≥ 1/10 000 до < 1/1000 (от ≥ 0,01 % до < 0,1 %);
Очень редко:	< 1/10 000 (< 0,01 %);

Частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: гастроэнтерит

Частота неизвестна: прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)[1], инфекция Herpes Zoster

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения, лимфопения

Нечасто: тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность

Частота неизвестна: анафилактический шок[1], затруднение дыхания[1], гипоксия[1], гипотензия[1], ангионевротический отек[1]

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: отклонения биохимических показателей функции печени[1]

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: ощущение жжения

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: «приливы» крови

Часто: ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота, боль в животе

Часто: рвота, диспепсия, гастрит, желудочно-кишечное расстройство

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь, эритема

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: протеинурия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: ощущение жара

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: кетонурия

Часто: альбуминурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лейкопения

[1] Нежелательные реакции, выявленные только в ходе пострегистрационного применения.

Дополнительная информация

«Приливы» крови

«Приливы» описываются пациентами как ощущения прилива крови к коже или ощущения жара, но могут включать и другие проявления (например, ощущения тепла, покраснения, покалывания, жжения). В ходе плацебо-контролируемых исследований отмечалось увеличение частоты возникновения эпизодов «приливов» крови (34 % по сравнению с 4 %) и ощущение жара (7 % по сравнению с 2 %), соответственно, у пациентов, получавших препарат Текфидера, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В большинстве случаев интенсивность «приливов» отмечалась пациентами как слабо или умеренно выраженная. В целом, 3% пациентов прекратили терапию препаратом Текфидера из-за «приливов». Случаи тяжелого течения «приливов», которые проявлялись распространенной эритемой, кожной сыпью и/или зудом кожи, наблюдались менее чем у 1% пациентов, принимавших препарат Текфидера.

НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получающих препарат Текфидера, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, частота НЛР со стороны ЖКТ была выше (например, диарея [14 % по сравнению с 10 %], тошнота [12 % по сравнению с 9 %], боль в верхних отделах живота [10 % по сравнению с 6 %], боль в животе [9 % по сравнению с 4 %], рвота [8 % по сравнению с 5 %] и диспепсия [5 % по сравнению с 3 %]). В большинстве случаев интенсивность симптомов со стороны ЖКТ отмечалась пациентами как слабо или умеренно выраженная. Четыре процента (4%) пациентов, применявших препарат Текфидера, прекратили терапию из-за

НЛР со стороны ЖКТ. Тяжелые НЛР со стороны ЖКТ, в том числе, гастроэнтерит и гастрит, наблюдались в 1 % случаев у пациентов, принимавших препарат Текфидера.

Активность «печеночных» трансаминаз

На основании данных плацебо-контролируемых исследований, у большинства пациентов активность «печеночных» трансаминаз не превышала верхние границы нормы (ВГН) данных показателей более чем в 3 раза. Повышение активности «печеночных» трансаминаз у пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, наблюдалось, преимущественно, в течение первых 6 месяцев терапии. Повышение активности АЛТ и АСТ в 3 и более раз от ВГН отмечены, соответственно, у 5 % и 2 % пациентов, получавших плацебо, и у 6 % и 2 % пациентов, получавших препарат Текфидера. Повышение активности «печеночных» трансаминаз послужило причиной отмены терапии менее чем у 1 % пациентов как в группе пациентов, принимавших препарат Текфидера, так и плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях не наблюдалось повышения трансаминаз в ≥3 раза выше верхней границы нормы с сочетанным повышением общего билирубина более чем в 2 раза выше верхней границы нормы.

В ходе постмаркетингового применения препарата Текфидера сообщалось об отклонениях биохимических показателей функции печени (повышения трансаминаз в ≥3 раза выше верхней границы нормы с сочетанным повышением общего билирубина более чем в 2 раза выше верхней границы нормы), которые разрешались после отмены данного препарата.

Инфекции

При применении препарата Текфидера сообщалось о развитии инфекции Herpes Zoster. В продолжающемся долгосрочном дополнительном исследовании, в котором 1736 пациентов с рассеянным склерозом применяли препарат Текфидера, приблизительно у 5% наблюдался 1 или более случаев развития инфекции Herpes Zoster, большинство из которых были легкой или средней степени тяжести. У большинства субъектов, включая тех, у кого наблюдалось развитие инфекции Herpes Zoster тяжелой степени, количество лимфоцитов было выше нижней границы нормы. Лимфопения степени 2 и 3 была распространена у субъектов с сопутствующей лимфоцитопенией. В пострегистрационном периоде большинство случаев инфекции Herpes Zoster были несерьезными и разрешались при проведении терапии. Имеются ограниченные данные по абсолютному количеству лимфоцитов у пациентов с инфекцией Herpes Zoster в пострегистрационном периоде. Однако, в случае репортирования, у большинства пациентов наблюдалась лимфопения степени 2 (от < 0,8 ×

10^9/л до 0,5 × 10^9/л) или степени 3 (от < 0,5 × 10^9/л до 0,2 × 10^9/л, см. раздел «Особые указания»).

Лимфопения

У большинства пациентов (>98 %) не было выявлено отклонений общего числа лимфоцитов в крови до применения препарата Текфидера в рамках плацебо-контролируемых исследований. После начала лечения препаратом отмечено снижение общего числа лимфоцитов в течение первого года с последующей их стабилизацией. В среднем, общее число лимфоцитов снижалось примерно на 30 % от исходного значения. При этом медиана и среднее число лимфоцитов оставались в пределах нормы. Общее число лимфоцитов <0,5 х 10^9/л наблюдалось менее, чем у 1 % пациентов, получавших плацебо, и у 6 % - получавших препарат Текфидера. Количество лимфоцитов <0,2 х 10^9/л отмечено у 1 пациента, принимавшего препарат Текфидера, но не наблюдалось в группе плацебо. В клинических исследованиях, как контролируемых, так и неконтролируемых, у 9% пациентов количество лимфоцитов находилось в диапазоне от ≥0,5х10^9/л до <0,8 х 10^9/л в течение как минимум 6 месяцев; у 2 % пациентов число лимфоцитов снизилось до значений <0,5 х 10^9/л на период длительностью не менее 6 месяцев, и у большинства из этих пациентов снижение числа лимфоцитов оставалось на том же уровне (< 0,5 х 10^9/л) при продолжении терапии. Отмечены случаи прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне выраженной и длительной лимфопении (см. раздел «Особые указания»).

Другие изменения лабораторных показателей

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, которые получали препарат Текфидера, кетонурия (1+ и выше) определялась чаще (45 %), чем в группе плацебо (10 %). Клиническая значимость данного наблюдения не определена.

Концентрация 1,25-дигидроксивитамина D в крови снижалась у пациентов, принимавших препарат Текфидера или плацебо, соответственно, в среднем на 25 % и 15 % от исходного значения через 2 года лечения, а концентрация паратгормона (ПТГ) повышалась, соответственно, в среднем на 29 % и 15 %. Средние значения обоих показателей оставались в пределах нормы.

В первые 2 месяца терапии у пациентов отмечалась транзиторная эозинофилия.

Дети

Безопасность препарата Текфидера у детей с рассеянным склерозом младше 18 лет не была изучена. В небольшом 24-недельном открытом неконтролируемом исследовании у детей с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом в возрасте от 13 до 17 лет (120

мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 240 мг 2 раза в сутки до окончания лечения; выборка для оценки безопасности, n=22), которое сопровождалось 96-недельным дополнительным исследованием (240 мг 2 раза в день; выборка для оценки безопасности, n=20), профиль безопасности был схожим с таковым у взрослых пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Зарегистрированы случаи передозировки препарата Текфидера. Симптомы, описанные в этих случаях, соответствовали известному профилю нежелательных реакций препарата Текфидера. В настоящее время не известно никаких терапевтических вмешательств, позволяющих ускорить элиминацию препарата Текфидера, кроме того, для данного препарата неизвестно никакого антидота. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическую поддерживающую терапию по клиническим показаниям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не проводилось исследований препарата Текфидера в комбинации с *противоопухолевыми* или *иммуносупрессивными* препаратами, поэтому при одновременном применении данных лекарственных препаратов следует проявлять осторожность. Сопутствующее кратковременное внутривенное применение *глюкокортикостероидов* для профилактики рецидивов рассеянного склероза в ходе клинических исследований препарата Текфидера не сопровождалось клинически значимым увеличением частоты развития инфекций.

Во время терапии препаратом Текфидера может быть рассмотрено использование инактивированных вакцин в соответствии национальными графиками вакцинации. В исследовании с участием 71 пациента с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом пациенты, принимавшие препарат Текфидера по 240 мг 2 раза в сутки не менее 6 месяцев (n=38) или непэгилированный интерферон не менее 3 месяцев (n=33), достигли сопоставимого иммунного ответа (определявшегося как двухкратное или более повышение титра до и после вакцинации) на столбнячный анатоксин (сенсибилизирующий антиген) и конъюгированную менингококковую С-полисахаридную вакцину (неоантиген), в то время как иммунный ответ на различные серотипы неконъюгированной 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (независимый антиген Т-клеток) варьировал в обеих группах. Положительный иммунный ответ, определявшийся четырехкратным и более увеличением титра антител к трем вакцинам, был достигнут у меньшего количества пациентов в обеих группах. В группе непэгилированного интерферона были отмечены

небольшие числовые различия в ответе на столбнячный анатоксин и пневмококковый полисахарид серотипа 3.

Исследования эффективности и безопасности применения препарата Текфидера совместно с живыми ослабленными вакцинами не проводились.

Живые вакцины могут повышать риск инфекционных заболеваний, поэтому не должны применяться у пациентов, получающих препарат Текфидера, за исключением случаев, когда потенциальная польза вакцинации превышает риск ее проведения.

Во время терапии препаратом Текфидера следует избегать одновременного применения других *производных фумаровой кислоты* (как для местного, так и для системного применения).

Перед попаданием в системный кровоток диметилфумарат метаболизируется в организме человека при участии эстераз. Далее в метаболизме участвуют ферменты цикла трикарбоновых кислот без участия изоферментов системы цитохрома Р450. В исследованиях *in vitro* не было выявлено потенциального риска ингибирования и индукции изоферментов системы цитохрома Р450, так же как при оценке влияния Р-гликопротеина и изучении связывания диметилфумарата и монометилфумарата (основной метаболит диметилфумарата) с белками плазмы крови. Было проведено исследование фармакокинетики, в котором изучалось совместное применение комбинированного перорального контрацептивного препарата с диметилфумаратом (Текфидера). Диметилфумарат не оказывал значимого влияния на профиль фармакокинетики норэлгестромина и этинилэстрадиола. Для пероральных контрацептивных средств, содержащих другие прогестагены, не проводилось никаких исследований взаимодействия; тем не менее, никакого влияния препарата Текфидера на их уровень не ожидается.

Установлено, что *интерферон бета-1а* для внутримышечного введения и *глатирамера ацетат*, часто применяемые для лечения рассеянного склероза, не оказывали влияния на фармакокинетический профиль диметилфумарата.

В ходе исследований на здоровых добровольцах выяснено, что «приливы» крови, связанные с приемом препарата Текфидера, вероятно, опосредованы простагландином. В ходе двух исследований на здоровых добровольцах прием 325 мг не кишечнорастворимой лекарственной формы *ацетилсалициловой кислоты* (или аналога) за 30 минут до приема препарата Текфидера в течение 4 дней или 4 недель не оказывал влияния на фармакокинетический профиль препарата Текфидера. Следует учитывать потенциальные риски применения ацетилсалициловой кислоты до принятия решения о совместном назначении с препаратом Текфидера у пациентов с рецидивирующим ремиттирующим

рассеянным склерозом. Длительное применение (более 4 недель) ацетилсалициловой кислоты в комбинации с диметилфумаратом не изучалось.

Одновременное применение препарата Текфидера с лекарственными средствами, обладающими *нефротоксическим* действием (такими как аминогликозиды, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства [НПВС] или препараты лития) может повышать риск НЛР со стороны почек и мочевыводящих путей (например, вызывать протеинурию см. «Побочное действие», «Особые указания», подраздел «Лабораторные показатели»).

Употребление умеренного количества *алкоголя* не изменяет экспозицию диметилфумарата и не сопровождается повышением частоты НЛР. Потребления большого количества крепких алкогольных напитков (более 30 об %) следует избегать как минимум в течение 1 часа после применения препарата Текфидера, т.к. алкоголь может приводить к повышению частоты НЛР со стороны ЖКТ.

Результаты исследований *in vitro* возможной индукции изоферментов системы цитохрома Р450 не обнаружили взаимодействия между препаратом Текфидера и *пероральными контрацептивами*. Исследования *in vivo* по изучению взаимодействия с пероральными контрацептивами не проводились. Несмотря на то, что взаимодействие между препаратом Текфидера и пероральными контрацептивами маловероятно, следует рассмотреть возможность применения негормональных контрацептивных средств на фоне лечения препаратом Текфидера.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лабораторные показатели

Применение диметилфумарата может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови. Препарат Текфидера не изучали у пациентов, которые исходно имели сниженное количество лимфоцитов, поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у таких пациентов. До начала лечения следует оценить результаты развернутого клинического анализа крови пациента, включая подсчет числа лимфоцитов. Если количество лимфоцитов ниже нормального уровня, следует оценить возможные причины этого перед началом терапии препаратом Текфидера.

После начала терапии полный анализ крови, включая подсчет числа лимфоцитов, рекомендуется проводить каждые 3 месяца.

Необходимо рассмотреть целесообразность перерыва в приеме препарата Текфидера у пациентов со снижением числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9$/л, сохраняющимся на протяжении

более 6 месяцев. Оценку польза/риск терапии следует пересмотреть в ходе обсуждения с пациентом в контексте других доступных вариантов лечения. Клинические факторы, оценка любых лабораторных и визуальных исследований могут быть включены в этот пересмотр. Если лечение продолжается, несмотря на постоянное количество лимфоцитов $<0,5x10^9$/л, рекомендуется повышенная настороженность (см. также подраздел по ПМЛ). Подсчет числа лимфоцитов следует проводить до восстановления нормального количества. После восстановления нормального количества лимфоцитов при отсутствии альтернативных вариантов лечения решение о том, следует ли возобновить прием препарата Текфидера после прекращения лечения, должно основываться на клинической оценке.

Следует оценить соотношение польза/риск терапии у пациентов с количеством лимфоцитов от $\geq 0,5 \times 10^9$/л до $<0,8 \times 10^9$/л в течение более шести месяцев.

Изменения отдельных функциональных показателей печени и почек наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, принимающих диметилфумарат. Клиническая значимость этих изменений не известна. Рекомендуется контролировать функцию почек (например, по результатам исследования азота мочевины и креатинина крови, общего анализа мочи) до лечения и спустя 3 и 6 месяцев от начала лечения, а затем – каждые 6-12 месяцев в зависимости от клинических показаний.

При применении диметилфумарата может развиваться лекарственно-опосредованное нарушение функции печени, которое может включать повышение активности печеночных ферментов (в 3 и более раз ВГН) и повышение концентрации общего билирубина (в 2 и более раз ВГН). Указанные побочные реакции могут развиться как сразу после приема препарата, так и через несколько недель и более после. Разрешение побочных реакций наблюдалось после прекращения лечения. Рекомендуется оценка сывороточных аминотрансфераз (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и концентрации общего билирубина до начала и во время лечения, в зависимости от клинических показаний.

<u>Предшествующая терапия иммуносупрессорами или иммуномодуляторами</u>

Исследований эффективности и безопасности препарата Текфидера при переводе с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не проводилось. Влияние предшествующей иммуносупрессивной терапии на развитие ПМЛ у пациентов, применяющих диметилфумарат, неизвестно. При переводе пациентов с других ПИТРС на препарат Текфидера, следует учитывать период полувыведения и механизм действия другой терапии, чтобы избежать аддитивного эффекта на иммунную систему, в то же время

снижая риск реактивации рассеянного склероза.

Рекомендуется оценка общего анализа крови перед началом терапии препаратом Текфидера и регулярно во время лечения (см. подраздел «Лабораторные показатели» выше).

В целом, терапию препаратом Текфидера можно начинать незамедлительно после прекращения приема интерферона или глатирамера ацетата.

Тяжелые нарушения функций почек и печени

В связи с тем, что препарат Текфидера не изучали у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек и печени, применять его у данной категории пациентов следует с осторожностью.

Заболевания желудочно-кишечного тракта в период выраженного обострения

В связи с тем, что препарат Текфидера не изучали у пациентов с выраженными обострениями заболеваний ЖКТ, применять его у данной категории пациентов следует с осторожностью.

«Приливы» крови

В клинических исследованиях 34 % пациентов, получающих препарат Текфидера, отмечали «приливы» крови. В большинстве случаев интенсивность «приливов» оценивалась как легкая или умеренно тяжелая. В ходе исследований на здоровых добровольцах выяснено, что «приливы» крови, связанные с приемом диметилфумарата, вероятно, опосредованы простагландином. Пациентам с нестерпимыми приливами может быть полезен короткий курс 75 мг не кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты. В двух исследованиях на здоровых добровольцах частота возникновения и выраженность приливов снижалась во время приема ацетилсалициловой кислоты.

По данным клинических исследований у 3 из 2560 пациентов, применявших диметилфумарат, симптомы «приливов» характеризовались как тяжелые. Возможно они были обусловлены реакциями гиперчувствительности или анафилактоидными реакциями. Указанные реакции не носили жизнеугрожающего характера, однако стали причиной госпитализации пациентов. Врачи и пациенты должны быть осведомлены о возможной причине развития у пациентов выраженных симптомов «приливов».

Анафилактические реакции

Сообщалось о случаях развития анафилактических и анафилактоидных реакций на препарат Текфидера в пост-маркетинговом периоде. Симптомы могут включать остановку дыхания, гипоксию, гипотензию, ангионевротический отек, сыпь или крапивницу. Механизм индуцированной диметилфумаратом анафилаксии неизвестен. Реакции обычно наблюдаются после первой дозы, но могут появляться в любой момент во время лечения,

быть серьезными и жизнеугрожающими. В случае появления признаков или симптомов анафилактических реакций следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью. Возобновлять лечение в таком случае запрещено.

Инфекции

Частота инфекционных заболеваний (60 % или 58 %) и инфекционных заболеваний тяжелого течения (2 % или 2 %), была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Текфидера и плацебо, соответственно. Однако, в связи с иммуномодулирующими свойствами препарата Текфидера (см. раздел «Фармакодинамика»), при развитии у пациента **тяжелой** инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Текфидера. Для решения вопроса о возобновлении лечения следует повторно оценить соотношение пользы и риска для пациента. Пациенты, получающие препарат Текфидера, должны информировать врача о возникновении симптомов инфекций. Пациентам с **тяжелым** течением инфекционного заболевания не следует начинать применять препарат Текфидера до его излечения.

Не наблюдалось повышения частоты развития тяжелых инфекций у пациентов с количеством лимфоцитов в крови менее 0,8 x 10^9/л или менее 0,5 x 10^9/л (см. раздел «Побочное действие»). В случае продолжения терапии при наличии длительной лимфопении средней или тяжелой степени риск возникновения оппортунистических инфекций, включая ПМЛ, не может быть исключен (см. раздел «Особые указания», подраздел ПМЛ).

Инфекция Herpes Zoster

При терапии препаратом Текфидера возникали случаи инфекции Herpes Zoster. Большинство случаев были несерьезными, однако, также сообщалось о серьезных случаях, включая диссеминированную инфекцию Herpes Zoster; инфекцию Herpes Zoster с поражением глаз; синдром Рамсея-Ханта; инфекцию Herpes Zoster с поражением нервов; менингоэнцефалит, вызванный Herpes Zoster и менингомиелит, вызванный Herpes Zoster. Эти случаи могут возникать в любой момент при проведении терапии. Следует наблюдать за пациентами, принимающими препарат Текфидера, на предмет признаков и симптомов инфекции Herpes Zoster, особенно если имеется информация о сопутствующей лимфоцитопении. В случае возникновения инфекции Herpes Zoster необходимо назначить соответствующее лечение. Следует рассмотреть возможность приостановки терапии препаратом Текфидера у пациентов с серьезными инфекциями до выздоровления (см. раздел «Побочное действие»).

Начало терапии

Терапию препаратом Текфидера следует начинать постепенно, чтобы снизить риск развития приливов и побочных реакций со стороны ЖКТ (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Синдром Фанкони

Сообщалось о случаях развития синдрома Фанкони при применении препарата, содержащего диметилфумарат в комбинации с другими эфирами фумаровой кислоты. Ранняя диагностика синдрома Фанкони и отмена терапии диметилфумаратом важны для предупреждения наступления почечной недостаточности и остеомаляции, т.к. синдром обычно является обратимым. Наиболее важными признаками являются: протеинурия, глюкозурия (при нормальной концентрации глюкозы в крови), гипераминоацидурия и фосфатурия (возможно, сопровождающаяся гипофосфатемией). При прогрессировании могут наблюдаться такие симптомы, как полиурия, полидипсия, и слабость проксимальных мышц. В редких случаях может возникать гипофосфатемическая остеомаляция с нелокализованной болью в костях, повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке и стрессовые переломы. Важно, что синдром Фанкони может возникнуть без повышения концентрации креатинина или снижения скорости клубочковой фильтрации. В случае возникновения неясных симптомов следует рассмотреть синдром Фанкони и провести соответствующие обследования.

МРТ

Перед началом терапии препаратом Текфидера, следует сделать базовую МРТ (обычно за 3 месяца) и использовать ее для дальнейшего сравнения. Следующие МРТ-сканирования необходимо проводить в соответствии с национальными и локальными рекомендациями. МРТ можно рассматривать как часть мероприятий повышенной настороженности у пациентов с повышенным риском ПМЛ. В случае клинического подозрения на ПМЛ, для диагностических целей немедленно должна быть выполнена МРТ.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Случаи ПМЛ регистрировались на фоне среднетяжелой или тяжелой лимфопении после применения препарата Текфидера. ПМЛ – это оппортунистическая вирусная инфекция головного мозга, вызываемая вирусом Джона Каннингема (JC-вирус), который может приводить к смерти или тяжелой инвалидизации.

ПМЛ наблюдается только на фоне инфекции, вызываемой JC-вирусом. В случае проведения анализа на JC-вирус необходимо учитывать, что у пациентов, получавших препарат Текфидера, не изучалось влияние лимфопении на точность анализа на антитела к JC-вирусу. Кроме того, необходимо учитывать, что отрицательный результат анализа на

антитела к JC-вирусу (у пациентов с нормальным количеством лимфоцитов) не исключает возможности дальнейшего инфицирования данным вирусом.

Симптомы ПМЛ могут быть схожи с обострением рассеянного склероза. Типичные клинические проявления ПМЛ разнородны, для них характерно прогрессирование в течение нескольких дней или недель, они включают нарастающую слабость с одной стороны тела или неловкость движений конечностей, зрительные расстройства, нарушения памяти, мышления и ориентации, ведущие к спутанности сознания и личностным изменениям. При появлении первых симптомов или жалоб, характерных для ПМЛ, следует приостановить прием препарата Текфидера и провести надлежащее обследование.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Текфидера не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследований влияния на способность управления транспортными средствами, механизмами не проводилось, но в клинических исследованиях не наблюдалось эффектов диметилфумарата, потенциально оказывающих влияние на эту способность.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы кишечнорастворимые, 120 мг и 240 мг.

По 14 капсул в ПВХ/ПЭ/ПВДХ алюминиевый блистер.

По 1 блистеру (для капсул 120 мг) или по 2 блистера (для капсул 240 мг) в картонном конверте, по 1 конверту (для капсул 120 мг) или по 2 конверта (для капсул 240 мг) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Картонный конверт и/или картонная пачка могут иметь контроль первого вскрытия в виде стикера с логотипом компании (латинскими буквами).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С в защищенном от света месте.

Хранить в производственной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

Капсулы 120 мг: 4 года.

Капсулы 240 мг: 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Биоген Айдек Лимитед, Великобритания

Biogen Idec Limited,

Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Вифор СА
Рут де Монкор 10, 1752 Виллар-сюр-Глан, Швейцария

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Янссен-Силаг С.п.А.

Фактический адрес производства: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия.

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

Янссен-Силаг С.п.А.

Фактический адрес производства: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия.

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»
Россия, 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Биоген (Денмарк) Манюфекчуринг АпС

Биоген Алле 1, 3400 Хиллерод, Дания

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»
Россия, 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

Эксперт по регистрации
лекарственных средств
ООО «Джонсон & Джонсон» Лазарева А.С.