

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дифурат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые.

Дифурат, 240 мг капсулы кишечнорастворимые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диметилфумарат.

Дифурат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 120 мг диметилфумарата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Дифурат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 240 мг диметилфумарата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

Дифурат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 цилиндрической формы, корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета. Содержимое капсул – микротаблетки белого или почти белого цвета.

Дифурат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 цилиндрической формы, корпус голубого цвета, крышечка голубого цвета. Содержимое капсул – микротаблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дифурат показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (RRPS).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

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.

При пропуске дозы запрещается прием двойной дозы препарата Дифурат. 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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта (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 Дифурат в дозе 240 мг 2 раза в день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях диметилфумарата 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 сделать вывод о различиях в переносимости препарата пожилыми и молодыми пациентами (см. раздел 5.2). Учитывая механизм действия активного вещества, с теоретической точки зрения, нет достаточных оснований для изменения дозы препарата при лечении пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек и/или печени

Специальных исследований диметилфумарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилось. Согласно данным клинико-фармакологических исследований, изменения дозы препарата у данной категории пациентов не требуется (см. раздел 5.2.). Лечение пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью нужно проводить с осторожностью (см. раздел 4.4.).

Дети

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

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8., 5.1. и 5.2.

Препарат Дифурат противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных).

Способ применения

Для приема внутрь. 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.

Препарат следует принимать во время еды, что может способствовать уменьшению интенсивности «приливов» крови и реакций со стороны ЖКТ.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к диметилфумарату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов:

- с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина $<30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных);
- с заболеваниями ЖКТ в стадии выраженного обострения;
- при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов.

Особые указания

Лабораторные показатели

Изменения отдельных функциональных показателей печени и почек наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, принимающих диметилфумарат (см. раздел 4.8). 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 (более, чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН)) и повышение концентрации общего билирубина (в 2 и более раз ВГН). Указанные побочные реакции могут развиваться 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.

Применение диметилфумарата может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови (см. раздел 4.8.). Диметилфумарат 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 диметилфумаратом.

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

Необходимо рассмотреть целесообразность перерыва в приеме диметилфумарата у пациентов со снижением числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, 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 $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, рекомендуется повышенная настороженность (см. раздел 4.4, подраздел по прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (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 Дифурат после прекращения лечения, должно основываться на клинической оценке.

Следует оценить соотношение польза/риск терапии у пациентов с количеством лимфоцитов от $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев.

Магнитная резонансная томография (МРТ)

Перед началом приема диметилфумарата, 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 (ПМЛ)

Случаи ПМЛ регистрировались на фоне среднетяжелой или тяжелой лимфопении после применения диметилфумарата (см. раздел 4.8). ПМЛ представляет собой оппортунистическую вирусную инфекцию головного мозга, вызываемую вирусом Джона Каннингема (JC-вирус), развитие которой может приводить к смерти или тяжелой инвалидизации.

Случаи развития ПМЛ у пациентов наблюдались при развитии у них лимфопении на фоне приема диметилфумарата. Есть основания предполагать, что длительная лимфопения от умеренной до тяжелой степени увеличивает риск развития ПМЛ при приеме диметилфумарата. Однако нельзя полностью исключать риск развития ПМЛ у пациентов с лимфопенией легкой степени, принимающих диметилфумарат. К дополнительным факторам, способствующим повышению риска развития ПМЛ на фоне лимфопении, являются: продолжительность терапии (случаи развития у пациентов ПМЛ возникали примерно через 1–5 лет после лечения, однако точная связь с продолжительностью лечения не установлена); резкое уменьшение количества Т-клеток CD4⁺ и особенно CD8⁺, что является важным для иммунологической защиты (см. раздел 4.8.); предварительная иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия (см. ниже).

В задачи врача входит обследование пациентов на предмет выявления неврологических симптомов и причин их появления. При обнаружении первых симптомов или жалоб, характерных для ПМЛ, следует приостановить прием диметилфумарата и провести надлежащее обследование, включающее определение ДНК JC-вируса в пробах спинномозговой жидкости пациентов методом количественной полимеразой цепной реакции. 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. Врачи должны быть особенно внимательны к симптомам, указывающим на развитие ПМЛ, которые пациент может не заметить. Пациентам также следует рекомендовать сообщить своему партнеру или опекунам об особенностях своего лечения, поскольку в таком случае они смогут заметить какие-либо изменения, которые пациент сам не может обнаружить.

ПМЛ развивается только на фоне инфекции, вызываемой JC-вирусом. В случае проведения анализа на JC-вирус необходимо учитывать, что у пациентов, получавших диметилфумарат, 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.

Если у пациента развивается ПМЛ, прием диметилфумарата необходимо прекратить.

Предшествующая терапия иммуносупрессорами или иммуномодуляторами

Исследований эффективности и безопасности диметилфумарата при переводе с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), не проводилось. Влияние предшествующей иммуносупрессивной терапии на развитие ПМЛ у пациентов, применяющих диметилфумарат, считается возможным. Были зарегистрированы случаи развития ПМЛ у пациентов, принимавших натализумаб до лечения диметилфумаратом, в отсутствие лимфопении. Важно отметить, что большинство случаев развития ПМЛ при приеме диметилфумарата зарегистрировано у пациентов, получавших ранее иммуномодулирующую терапию.

При переводе пациентов с других ПИТРС на диметилфумарат, 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 диметилфумаратом и регулярно во время лечения (см. подраздел 4.4).

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

Тяжелые нарушения функций почек и печени

В связи с тем, что диметилфумарат не изучали у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек и печени, применять его у данной категории пациентов следует с осторожностью (см. раздел 4.2).

Заболевания ЖКТ в период выраженного обострения

В связи с тем, что диметилфумарат 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 диметилфумарат, 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 (см. раздел 4.5). 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 анафилактическими 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» (см. разделы 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактические реакции

Сообщалось о случаях развития анафилактических и анафилактоидных реакций на диметилфумарат в постмаркетинговом 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 (см. раздел 4.8).

Инфекции

Частота инфекционных заболеваний (60% против 58%) и инфекционных заболеваний тяжелого течения (2% против 2%), была сопоставима у пациентов, принимавших диметилфумарат и плацебо, соответственно. Однако, в связи с иммуномодулирующими свойствами диметилфумарата (см. раздел 5.1), при развитии у пациента тяжелой инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении диметилфумаратом. Для решения вопроса о возобновлении лечения следует повторно оценить соотношение пользы и риска для пациента. Пациенты, получающие диметилфумарат, должны информировать врача о возникновении симптомов инфекций. Пациентам с тяжелым течением инфекционного заболевания не следует начинать применять диметилфумарат до его излечения.

Не наблюдалось повышения частоты развития тяжелых инфекций у пациентов с количеством лимфоцитов в крови менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$ или менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. раздел 4.8). В случае продолжения терапии при наличии длительной лимфопении средней или тяжелой степени риск возникновения оппортунистических инфекций, включая ПМЛ, не может быть исключен (см. раздел 4.4, подраздел ПМЛ).

Инфекция Herpes Zoster

При терапии диметилфумаратом 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 диметилфумарат, 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 диметилфумаратом у пациентов с серьезными инфекциями до выздоровления (см. раздел 4.8).

Начало терапии

Терапию диметилфумаратом следует начинать постепенно, чтобы снизить риск развития приливов и побочных реакций со стороны ЖКТ (см. раздел 4.2).

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 остеомалации, 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 остеомалация 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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 капсулу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противоопухолевые и иммуносупрессивные препараты

Исследования по оценке эффективности и безопасности диметилфумарата при применении в комбинации с противоопухолевыми или иммуносупрессивными препаратами не проводились. Поэтому при одновременном применении данных лекарственных препаратов следует проявлять осторожность. Сопутствующее кратковременное внутривенное введение пациентам *глюкокортикостероидов* для профилактики рецидивов рассеянного склероза в ходе клинических исследований диметилфумарата не сопровождалось клинически значимым увеличением частоты развития инфекций.

Во время терапии диметилфумаратом может быть рассмотрено использование инактивированных вакцин в соответствии национальными графиками вакцинации. В исследовании с участием 71 пациента с РРРС пациенты, принимавшие диметилфумарат 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 двукратное или более повышение титра до и после вакцинации) на столбнячный анатоксин (сенсibilизирующий 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 диметилфумарата совместно с живыми ослабленными вакцинами не проводились. *Живые вакцины* могут повышать риск

инфекционных заболеваний, поэтому не должны применяться у пациентов, получающих диметилфумарат, за исключением случаев, когда потенциальная польза вакцинации превышает риск ее проведения.

Во время терапии диметилфумаратом 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 P450. В исследованиях *in vitro* не было выявлено потенциального риска ингибирования и индукции изоферментов системы цитохрома P450, 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. Диметилфумарат не оказывал значимого влияния на профиль фармакокинетики норэргестромина и этинилэстрадиола. Для пероральных контрацептивных средств, содержащих другие прогестагены, не проводилось никаких исследований взаимодействия; тем не менее, никакого влияния диметилфумарата 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 с участием здоровых добровольцев выяснено, что «приливы» крови, связанные с приемом диметилфумарата, вероятно, опосредованы простагландином. В ходе двух исследований с участием здоровых добровольцев прием 325 мг *ацетилсалициловой кислоты (или аналога)*, в не растворимой в кишечнике лекарственной форме, за 30 минут до приема диметилфумарата в течение 4 дней или 4 недель не оказывал влияния на фармакокинетический профиль диметилфумарата. Следует учитывать потенциальные риски применения ацетилсалициловой кислоты до принятия решения о совместном назначении с диметилфумаратом у пациентов с РРРС. Длительное применение (более 4 недель) ацетилсалициловой кислоты в комбинации с диметилфумаратом не изучалось.

Одновременное применение диметилфумарата с лекарственными средствами, обладающими нефротоксическим действием (такими как *аминогликозиды, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП] или препараты лития*) может повышать риск НЛР со стороны почек и мочевыводящих путей (например, вызывать протеинурию см. разделы 4.4 и 4.8).

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 диметилфумарата, т.к. алкоголь может приводить к повышению частоты НЛР со стороны ЖКТ.

Результаты исследований *in vitro* по оценке возможной индукции изоферментов системы цитохрома P450 не выявили взаимодействия между диметилфумаратом и *пероральными*

контрацептивами. Исследования *in vivo* по изучению взаимодействия с пероральными контрацептивами не проводились. Несмотря на то, что взаимодействие между диметилфумаратом и пероральными контрацептивами маловероятно, следует рассмотреть возможность применения негормональных контрацептивных средств на фоне лечения диметилфумаратом.

Дети

Взаимодействие диметилфумарата с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия было изучено в рамках клинических исследований с участием только взрослых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении диметилфумарата у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных было показано токсическое действие препарата на репродуктивную систему (см. раздел 5.3). Не рекомендуется применять диметилфумарат при беременности и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежные методы контрацепции (см. раздел 4.5). Диметилфумарат можно назначать во время беременности только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

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 диметилфумаратом 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.

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

Дифурат® не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследований по оценке диметилфумарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось, но согласно данным, полученным при проведении клинических исследований, каких-либо эффектов диметилфумарата, потенциально оказывающих влияние на эту способность, не наблюдалось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов, получавших лечение диметилфумаратом, наиболее часто ($\geq 10\%$ 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 диметилфумарата (у >1% пациентов) были «приливы» крови (3%) и НЛР со стороны ЖКТ (4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены НЛР, сведения о которых были получены при проведении клинических исследований, а также в пострегистрационном периоде и на основе спонтанных сообщений.

НР, имеющие причинно-следственную связь с применением диметилфумарата, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения:

Очень часто: ($\geq 1/10$);

Часто: ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

Нечасто: ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

Редко: ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

Очень редко: ($< 1/10\,000$);

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1 – Частота развития НЛР при терапии диметилфумаратом

Системно-органный класс	НЛР	Частота развития
Инфекции и инвазии	Гастроэнтерит	Часто
	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) ¹	Частота неизвестна
	Инфекция Herpes Zoster	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	Часто
	Лимфопения	
	Тромбоцитопения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Частота неизвестна
	Анафилактический шок ¹	
	Затруднение дыхания ¹	
	Гипоксия ¹	
	Гипотензия ¹	
	Ангioneвротический отек ¹	
Нарушения со стороны нервной системы	Ощущение жжения	Часто
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови	Очень часто
	Ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто
	Тошнота	

Системно-органный класс	НЛР	Частота развития
	Боль в верхних отделах живота	Часто
	Боль в животе	
	Рвота	
	Диспепсия	
	Гастрит	
	Желудочно-кишечное расстройство	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Отклонение биохимических показателей функции печени ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто
	Сыпь	
	Эритема	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Ощущение жара	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Кетонурия	Очень часто
	Альбинурия	Часто
	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	
	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	
	Лейкопения	

¹ Нежелательные реакции, выявленные только в ходе пострегистрационного применения

Описание отдельных нежелательных реакций

«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 диметилфумарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В большинстве случаев интенсивность «приливов» отмечалась пациентами как слабо или умеренно выраженная. В целом, 3% пациентов прекратили терапию диметилфумаратом из-за «приливов». Случаи тяжелого течения «приливов», которые проявлялись распространенной эритемой, кожной сыпью и/или зудом кожи, наблюдались менее чем у 1% пациентов, принимавших диметилфумарат.

НЛР со стороны ЖКТ

У пациентов, получающих диметилфумарат, 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 диметилфумарат, 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 диметилфумарат.

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 диметилфумаратом, 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 диметилфумарат. Повышение активности «печеночных» трансаминаз послужило причиной отмены терапии менее чем у 1% пациентов как в группе пациентов, принимавших диметилфумарат, 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 ВГН.

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

Инфекции

При применении диметилфумарата сообщалось о развитии инфекции Herpes Zoster. В продолжающемся долгосрочном дополнительном исследовании, в котором 1736 пациентов с рассеянным склерозом применяли диметилфумарат, 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 $<0,8 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или степени 3 (от $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \times 10^9/\text{л}$, см. раздел 4.4.).

Лимфопения

У большинства пациентов (>98%) не было выявлено отклонений общего числа лимфоцитов в крови до применения диметилфумарата 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 $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось менее, чем у 1% пациентов, получавших плацебо, и у 6% – получавших диметилфумарат. Количество лимфоцитов $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ отмечено у 1 пациента, принимавшего диметилфумарат, но не наблюдалось в группе плацебо.

В клинических исследованиях, как контролируемых, так и неконтролируемых, у 9% пациентов количество лимфоцитов находилось в диапазоне от $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $<0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение как минимум 6 месяцев; у 2% пациентов число лимфоцитов снизилось до значений $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ на период длительностью не менее 6 месяцев, и у большинства из этих пациентов снижение числа лимфоцитов оставалось на том же уровне ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) при продолжении терапии. Отмечены случаи ПМЛ на фоне выраженной и длительной лимфопении (см. раздел 4.4.).

Другие изменения лабораторных показателей

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, которые получали диметилфумарат, 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 диметилфумарат 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 диметилфумарата у детей с рассеянным склерозом младше 18 лет не была изучена. В небольшом 24-недельном открытом неконтролируемом исследовании у детей с РРРС 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.

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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Зарегистрированы случаи передозировки диметилфумарата. Симптомы, описанные в этих случаях, соответствовали известному профилю нежелательных реакций диметилфумарата.

Лечение

В настоящее время не известно никаких терапевтических вмешательств, позволяющих ускорить элиминацию диметилфумарата, кроме того, для данного препарата неизвестно никакого антидота. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическую поддерживающую терапию по клиническим показаниям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; другие иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AX07

Механизм действия

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]).

Фармакодинамические эффекты

Диметилфумарат оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

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 (Th1, Th17), и повышения продукции противовоспалительных цитокинов (Th2). 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 и безопасность

Эффективность и безопасность диметилфумарата 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 PPPC. 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 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 диметилфумарат продемонстрировал клинически выраженный и статистически достоверный эффект в отношении всех первичных и вторичных конечных точек. Доля пациентов, у которых отмечали рецидив заболевания на фоне применения диметилфумарата и плацебо, составляла, соответственно, 0,27 и 0,461 (снижение риска на 49%, $p<0,0001$). Ежегодная частота рецидивов у пациентов в группе диметилфумарата 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 диметилфумарата, 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.

В исследовании 2 диметилфумарат продемонстрировал клинически выраженный и статистически достоверный эффект в отношении первичной и большинства вторичных конечных точек. Ежегодная частота рецидивов составила 0,224 в группе пациентов, получавших диметилфумарат, 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 диметилфумарата, 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 диметилфумарата, 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 диметилфумарат, 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 диметилфумарата в отношении снижения количества рецидивов заболевания, тогда как влияние на период времени до наступления трехмесячного устойчивого прогрессирования инвалидизации четко не установлено. В соответствии с дизайном исследований высокая активность заболевания определялась следующим образом:

- пациенты с 2 или более рецидивами в течение 1 года и с 1 или более Gd⁺-очагами на МРТ головного мозга ($n = 42$ в DEFINE; $n = 51$ в CONFIRM) или,
- пациенты, не прошедшие полный и адекватный курс лечения (не менее 1 года лечения) β -интерфероном, у которых был по крайней мере 1 рецидив в предыдущем году во время лечения, и, по крайней мере, 9 Т2-гиперинтенсивных очагов на МРТ или, по крайней мере, 1 Gd⁺-очаг, или пациенты с неизменной или повышенной частотой рецидивов в предыдущем году, по сравнению с предыдущими 2 годами ($n = 177$ в DEFINE; $n = 141$ в CONFIRM).

Дети

Диметилфумарат 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 РППС. Пациенты получали диметилфумарат 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.

Препарат Дифурат, содержащий диметилфумарат в дозах 120 мг или 240 мг, не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

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 внутрь, все фармакокинетические параметры определяются для его активного метаболита, монометилфумарата.

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

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации монометилфумарата ($T_{\max}$) составляет от 2 до 2,5 часов. Так как капсулы кишечнорастворимые диметилфумарата содержат микроаблетки, 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 ЖКТ (см. раздел 4.2).

Распределение

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

Биотрансформация

У человека метаболизм диметилфумарата в значительной мере происходит под воздействием эстераз ЖКТ, крови и тканей организма; менее 0,1% диметилфумарата выводится в неизменном виде с мочой. Затем метаболизм диметилфумарата продолжается с участием цикла трикарбоновых кислот без вовлечения изоферментов системы цитохрома P450. 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.

Элиминация

Основным путем выведения диметилфумарата является дыхательный; с выдыхаемым воздухом, в виде CO_2 , выводится приблизительно 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 составляет около 1 часа, через 24 часа в крови большинства пациентов монометилфумарат не обнаруживается. При многократном приеме диметилфумарата в терапевтических дозах кумуляции исходного препарата или монометилфумарата не наблюдается.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Согласно результатам дисперсионного анализа (ANOVA) масса тела пациентов является основной ковариантой экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) у пациентов с PPPC. 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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

В связи с тем, что диметилфумарат и монометилфумарат подвергаются метаболизму с участием ферментов печени, но без вовлечения системы цитохрома P450, оценка параметров фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась.

Дети

На основании результатов, полученных в ходе открытого, неконтролируемого исследования с участием пациентов детского возраста (от 13 до 17 лет, $n=21$) с PPPC, были рассчитаны фармакокинетические параметры диметилфумарата при назначении в дозе 240 мг 2 раза в сутки. Фармакокинетические параметры в подростковой популяции соответствовали параметрам, ранее рассчитанным для взрослых пациентов ($C_{\max}$ $2,00 \pm 1,29$ мг/л; $AUC_{0-12ч}$ $3,62 \pm 1,16$ ч*мг/л, что соответствует суточной AUC $7,24$ ч*мг/л).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дифурат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула (микротаблетки с кишечнорастворимым покрытием) содержит:

микrokристаллическая целлюлоза тип 102

кроскармеллоза натрия

тальк

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Изолирующее покрытие микротаблетки:

триэтилцитрат

эудрагит L 100:

- метакриловой кислоты-метилметакрилата сополимер (1:1)
- натрия лаурилсульфат

Кишечнорастворимое покрытие микрокапсул:

триэтилцитрат

эудрагит L 30 D-55*:

- метакриловой кислоты-этилэтакрилата сополимер (1:1), в пересчете на сухое вещество
- натрия лаурилсульфат
- полисорбат 80
- тальк (микрометризованный)
- симетикон

Капсулы желатиновые №0:

корпус капсулы:

титана диоксид

желатин

крышечка капсулы:

титана диоксид

индигокармин (индиготин FD&C Blue2)

железа оксид желтый

желатин

* Эудрагит L 30 D-55 представляет собой 30% водную дисперсию, а вода, входящая в его состав, удаляется в ходе технологического процесса.

Дифурат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула (микрокапсулки с кишечнорастворимым покрытием) содержит:

микрористаллическая целлюлоза тип 102

кроскармеллоза натрия

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

Изолирующее покрытие микрокапсулки:

триэтилцитрат

эудрагит L 100:

- метакриловой кислоты-метилметакрилата сополимер (1:1)
- натрия лаурилсульфат

Кишечнорастворимое покрытие микрокапсул:

триэтилцитрат

эудрагит L 30 D-55*:

- метакриловой кислоты-этилэтакрилата сополимер (1:1), в пересчете на сухое вещество
- натрия лаурилсульфат
- полисорбат 80
- тальк (микрометризованный)
- симетикон

Капсулы желатиновые №0:

корпус капсулы

титана диоксид

индигокармин (индиготин FD&C Blue2)

желатин

крышечка капсулы

титана диоксид

индигокармин (индиготин FD&C Blue2)

желатин

* Эудрагит L 30 D-55 представляет собой 30% водную дисперсию, а вода, входящая в его состав, удаляется в ходе технологического процесса.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорида и поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 контурной ячейковой упаковке (для капсул 120 мг) или по 4 контурных ячейковых упаковок (для капсул 240 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез»

Юридический адрес: 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30.

Тел: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фарм-Синтез», 249010, Калужская обл., район Боровский, г. Боровск, ул. Московская, д. 30.

Тел: +7 (4842) 92-24-10

Адрес электронной почты: info@pharm-sintez.ru; npr@pharm-sintez.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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