

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

ЭУМИЛЕО, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые.

ЭУМИЛЕО, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диметилфумарат.

ЭУМИЛЕО, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 120 мг диметилфумарата.

ЭУМИЛЕО, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 240 мг диметилфумарата.

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые.

ЭУМИЛЕО, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы № 0el с корпусом белого цвета и крышечкой голубовато-зеленого цвета. Содержимое капсул — 2 круглые, двояковыпуклые таблетки, кишечнорастворимые, покрытые оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

ЭУМИЛЕО, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые желатиновые непрозрачные капсулы № 0el с корпусом и крышечкой голубовато-зеленого цвета. Содержимое капсул — 4 круглые, двояковыпуклые таблетки, кишечнорастворимые, покрытые оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат ЭУМИЛЕО показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) (важная информация о популяциях пациентов, для которых установлена эффективность препарата, изложена в разделе 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Взрослые

Начальная доза составляет 120 мг 2 раза в сутки. Через 7 дней дозу следует увеличить до рекомендованной поддерживающей дозы 240 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.4).

При возникновении нежелательных реакций 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 ЭУМИЛЕО в дозе 240 мг 2 раза в сутки.

Препарат ЭУМИЛЕО следует принимать во время еды (см. раздел 5.2), что может способствовать уменьшению интенсивности «приливов» крови и реакций со стороны ЖКТ (см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8).

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

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 действующего вещества, с теоретической точки зрения, нет достаточных оснований для изменения дозы препарата при лечении пожилых пациентов.

Нарушения функций 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 диметилфумарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Проведенные исследования описывают побочные эффекты, фармакодинамику и фармакокинетику диметилфумарата, но на основании этих данных нельзя дать рекомендацию по режиму дозирования.

Нет данных о лечении диметилфумаратом рассеянного склероза у детей младше 10 лет. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат ЭУМИЛЕО следует принимать во время еды (см. раздел 5.2), что может способствовать уменьшению интенсивности «приливов» крови и реакций со стороны ЖКТ (см. разделы 4.4, 4.5 и 4.8).

Капсулы следует проглатывать целиком. Капсулы или их содержимое не следует делить, измельчать, растворять, рассасывать, жевать, так как кишечнорастворимая оболочка микротаблеток, находящихся внутри капсул, препятствует раздражающему воздействию на слизистую оболочку ЖКТ (см. раздел 4.8).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к диметилфумарату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Подозрение или подтвержденная прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ).
- Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных, см. раздел 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов:

- с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м²) или печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных);
- с заболеваниями ЖКТ в стадии выраженного обострения;
- при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов.

Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с тяжелой лимфопенией (количество лимфоцитов $<0,5 \times 10^9$ /л).

Особые указания

Лабораторные показатели

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.

В связи с повышенным риском развития ПМЛ пациентам с лимфопенией необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- прием диметилфумарата следует прекратить у пациентов с длительной тяжелой лимфопенией (количество лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющейся более 6 месяцев;
- у пациентов с устойчивым умеренным снижением абсолютного количества лимфоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев следует повторно оценить пользу/риск лечения диметилфумаратом;
- у пациентов с количеством лимфоцитов ниже нижней границы нормы (НГН), определенной местным лабораторным референтным диапазоном, рекомендуется регулярный мониторинг абсолютного количества лимфоцитов. Следует учитывать дополнительные факторы, которые могут еще больше увеличить индивидуальный риск 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 диметилфумарата после прекращения лечения, должно основываться на клинической оценке.

Изменения отдельных функциональных показателей почек наблюдались в клинических исследованиях у пациентов, принимающих диметилфумарат (см. раздел 4.8). Клиническая значимость этих изменений неизвестна. 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 относительно верхней границы нормы (ВГН)) и повышение концентрации общего билирубина (в 2 и более раз от 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.

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 в развитии ПМЛ у пациентов, применяющих диметилфумарат, возможно. Случаи ПМЛ были зарегистрированы у пациентов, ранее лечившихся натализумабом, для которых ПМЛ представляет собой установленный риск. Необходимо учитывать, что случаи ПМЛ, возникшие после недавнего прекращения приема натализумаба, могут не сопровождаться лимфопенией.

Кроме того, большинство подтвержденных случаев ПМЛ при приеме диметилфумарата произошло у пациентов, ранее получавших иммуномодулирующее лечение.

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.

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

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» крови 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» крови может быть полезен короткий курс 75 мг не кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты. В двух исследованиях на здоровых добровольцах частота возникновения и выраженность «приливов» крови снижалась во время приема ацетилсалициловой кислоты. По данным клинических исследований у 3 из 2560 пациентов, применявших диметилфумарат, симптомы «приливов» крови 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» крови (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 диметилфумарата и обратиться за медицинской помощью. Возобновлять лечение в таком случае запрещено (см. раздел 4.8).

Инфекции

Частота инфекционных заболеваний (60 % или 58 %) и инфекционных заболеваний тяжелого течения (2 % или 2 %), была сопоставима у пациентов, принимавших диметилфумарат и плацебо, соответственно. Однако, в связи с иммуномодулирующими

свойствами диметилфумарата, при развитии у пациента тяжелой инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении. Для решения вопроса о возобновлении лечения диметилфумаратом 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 прием диметилфумарата до его излечения.

Не наблюдалось повышения частоты развития тяжелых инфекций у пациентов с количеством лимфоцитов в крови $<0,8 \times 10^9/\text{л}$ или $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. 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).

Инфекция *Herpes Zoster*

При проведении 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» крови 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 остеопороза, так как 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.

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.

ПМЛ

Случаи ПМЛ регистрировались на фоне среднетяжелой или тяжелой лимфопении после применения диметилфумарата. 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 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.

Случаи ПМЛ имели место при применении диметилфумарата и других лекарственных препаратов, содержащих фумараты, в условиях лимфопении (количество лимфоцитов ниже НГН). Длительная умеренная или тяжелая лимфопения, по-видимому, увеличивает риск развития ПМЛ при применении диметилфумарата, однако риск не может быть исключен у пациентов с легкой лимфопенией.

Дополнительными факторами, которые могут способствовать повышенному риску развития ПМЛ в условиях лимфопении, являются:

- продолжительность терапии диметилфумаратом. Случаи ПМЛ имели место примерно через 1-5 лет лечения, хотя точная связь с длительностью лечения неизвестна;
- глубокое снижение количества CD4+ и особенно CD8+ Т-клеток, которые важны для иммунологической защиты;
- предшествующая иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия.

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 диметилфумарата и провести надлежащее обследование, включая определение ДНК JC-вируса в спинномозговой жидкости (ликворе) методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Врачи должны быть особенно внимательны к симптомам, наводящим на мысль о ПМЛ, которые пациент может не заметить. Пациентам также следует посоветовать информировать своего партнера или опекунов о своем лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не знает.

Если у пациента развивается ПМЛ, прием диметилфумарата должен быть окончательно прекращен.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не проводилось исследований диметилфумарата 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 диметилфумарата не сопровождалось клинически значимым увеличением частоты развития инфекций.

Во время терапии диметилфумаратом может быть рассмотрено использование инактивированных вакцин в соответствии с 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 2-кратное 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 4-кратным 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 на здоровых добровольцах выяснено, что «приливы» крови, связанные с приемом диметилфумарата, вероятно, опосредованы простагландином. В ходе двух исследований на здоровых добровольцах прием 325 мг не кишечнорастворимой

лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты (или аналога) за 30 мин 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 препаратами, обладающими нефротоксическим действием (такими как аминогликозиды, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или препараты лития) может повышать риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР) со стороны почек и мочевыводящих путей (например, вызывать протеинурию, см. разделы 4.2, 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 ч после приема диметилфумарата, так как алкоголь может приводить к повышению частоты НЛР со стороны ЖКТ.

Результаты исследований *in vitro* возможной индукции изоферментов системы цитохрома P450 не обнаружили 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении диметилфумарата у беременных женщин ограничены. Доступен умеренный объем данных о беременных женщинах (от 300 до 1000 исходов беременности), основанный на реестре беременностей и постмаркетинговых спонтанных сообщениях. В регистре беременности было зарегистрировано 289 проспективно собранных исходов беременности у пациенток с рассеянным склерозом, подвергшихся воздействию диметилфумарата. Средняя продолжительность воздействия диметилфумарата составила 4,6 недель беременности с ограниченным воздействием после шестой недели беременности (44 исхода беременности). Воздействие диметилфумарата на таких ранних сроках беременности не указывает на пороки развития или фето/неонатальную токсичность по сравнению с общей популяцией. Риск длительного

воздействия диметилфумарата или воздействия на более поздних стадиях беременности неизвестен.

В исследованиях на животных было показано токсическое действие диметилфумарата 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

Диметилфумарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследований влияния 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 ($y \geq 10$ % пациентов) отмечались такие 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 ($y > 1$ % пациентов) были «приливы» крови (3 %) и НЛР со стороны ЖКТ (4 %).

Резюме нежелательных реакций

НЛР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: гастроэнтерит

Частота неизвестна: ПМЛ¹, инфекция *Herpes Zoster*, другие серьезные оппортунистические инфекции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: лейкопения, лимфопения

Нечасто: тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность

Частота неизвестна: анафилактический шок¹, затруднение дыхания¹, гипоксия¹, гипотензия¹, ангионевротический отек¹

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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: ринорея

Желудочно-кишечные нарушения

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

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

Частота неизвестна: острый панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: отклонения биохимических показателей функции печени¹, лекарственно-индуцированные повреждения печени¹

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: зуд, сыпь, эритема, алопеция

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: протеинурия

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: ощущение жара

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: кетонурия

Часто: альбуминурия, повышение активности АСТ, АЛТ, лейкопения

¹ – нежелательные реакции, выявленные только в ходе пострегистрационного применения.

Описание отдельных нежелательных реакций

«Приливы» крови

«Приливы» крови 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» крови отмечалась пациентами как слабо или умеренно выраженная. В целом, 3 % пациентов прекратили терапию диметилфумаратом из-за «приливов» крови. Случаи тяжелого течения «приливов» крови, которые проявлялись распространенной эритемой, кожной сыпью и/или зудом кожи, наблюдались менее чем у 1 % пациентов, принимавших диметилфумарат (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

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. 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 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 ВГН с сочетанным повышением общего билирубина более чем в 2 раза выше ВГН.

В ходе постмаркетингового применения диметилфумарата сообщалось об отклонениях биохимических показателей функции печени и лекарственно-индуцированное повреждение 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 НГН. 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).

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о случаях заражения вирусом Джона Каннингема (JC-вирус), вызывающего ПМЛ, при применении диметилфумарата (см. раздел 4.3). ПМЛ может быть фатальной или привести к тяжелой инвалидности. В одном из клинических исследований у 1 пациента, принимавшего диметилфумарат, на фоне длительной тяжелой лимфопении развилась ПМЛ (количество лимфоцитов преимущественно $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3,5 лет) с летальным исходом. В постмаркетинговом периоде ПМЛ также наблюдалась при наличии умеренной и легкой лимфопении (от $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $<\text{НГН}$, как определено референсным диапазоном местной лаборатории).

В нескольких случаях ПМЛ, при определении субпопуляции Т-клеток на момент диагностики ПМЛ, было обнаружено снижение количества CD8^+ Т-клеток до $<0,1 \times 10^9/\text{л}$, тогда как снижение количества CD4^+ Т-клеток было переменным (в диапазоне от $<0,05$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и больше коррелировало с общей тяжестью лимфопении (от $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $<\text{НГН}$). Следовательно, соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ у этих пациентов было увеличено.

Длительная умеренная или тяжелая лимфопения, по-видимому, увеличивает риск развития ПМЛ при применении диметилфумарата, однако ПМЛ также наблюдалась у пациентов с легкой лимфопенией. Кроме того, большинство случаев ПМЛ в постмаркетинговых условиях наблюдалось у пациентов старше 50 лет.

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 диметилфумаратом 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, 41% пациентов, получавших диметилфумарат, имели лимфопению (определяемую в этих исследованиях как $<0,91 \times 10^9/\text{л}$). Легкая лимфопения (количество $\geq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ и $<0,91 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась у 28% пациентов; умеренная лимфопения (количество $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $<0,8 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющаяся не менее 6 месяцев, наблюдалась у 10% пациентов; тяжелая лимфопения (количество $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющаяся не менее

6 месяцев, наблюдалась у 2 % пациентов и у большинства из этих пациентов снижение числа лимфоцитов оставалось на том же уровне ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) при продолжении терапии. Кроме того, в неконтролируемом проспективном постмаркетинговом исследовании на 48-й неделе лечения диметилфумаратом ($n=185$) CD4+ Т-клетки были умеренно (количество от $\geq 0,2 \times 10^9/\text{л}$ до $<0,4 \times 10^9/\text{л}$) или сильно ($<0,2 \times 10^9/\text{л}$) снижены у 37 % или 6 % пациентов соответственно, в то время как CD8+ Т-клетки чаще снижались у 59 % пациентов при количестве $<0,2 \times 10^9/\text{л}$ и 25 % пациентов при количестве $<0,1 \times 10^9/\text{л}$.

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 сутки; 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 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 сообщений о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Зарегистрированы случаи передозировки диметилфумаратом.

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 не известно 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 (Т_H1, Т_H17), и повышения продукции противовоспалительных цитокинов (Т_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 и безопасность

Эффективность и безопасность диметилфумарата была подтверждена в ходе 2-х рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых 2-летних исследований (исследование 1, DEFINE, и исследование 2, CONFIRM) с участием, соответственно, 1234 пациентов и 1417 пациентов с RPPC. 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 риска 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 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.

Диметилфумарат продемонстрировал 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 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 2 года лечения составило 5,7 в группе получавших диметилфумарат, 19,9 в группе получавших плацебо (относительное снижение риска на 71 %, $p < 0,0001$) и 9,6 в группе получавших ГА, а количество Gd^{+} -очагов, соответственно, 0,5; 2,0 (относительное снижение риска 74 %, $p < 0,0001$) и 0,7.

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 3-х месячного устойчивого прогрессирования инвалидизации четко не установлено.

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 РРРС. 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 T2-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 T2-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 (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 ч. Так как кишечнорастворимые капсулы препарата ЭУМИЛЕО содержат таблетки, которые защищены кишечнорастворимой оболочкой, всасывание происходит только после эвакуации из желудка (обычно, менее чем через 1 ч). 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 ч×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 2-х доз препарата 240 мг с интервалом 4 ч в рамках 3-х разового 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 2- и 3-кратном 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 варьируется от 60 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

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 ч), и через 24 ч в крови большинства пациентов не обнаруживается монометилфумарат. При многократном приеме диметилфумарата в терапевтических дозах не наблюдается кумуляции исходного препарата или монометилфумарата.

Линейность (нелинейность)

Концентрация диметилфумарата увеличивается примерно пропорционально дозе в диапазоне от 120 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 РРРС. 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 диметилфумарата.

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 Р450, оценка параметров фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилась.

Дети

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 РРРС. Фармакокинетические параметры в этой подростковой популяции соответствовали параметрам, ранее выявленным у 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

ЭУМИЛЕО, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

целлюлоза микрокристаллическая 112

целлюлоза микрокристаллическая 200

кроскармеллоза натрия

тальк

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

изолирующая оболочка:

метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]

натрия лаурилсульфат

триэтилцитрат

кишечнорастворимая оболочка:

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1]

полисорбат-80

натрия лаурилсульфат

тальк

триэтилцитрат

твердая желатиновая капсула № 0el:

состав корпуса капсулы

титана диоксид (E171)

желатин

состав крышечки капсулы

титана диоксид (E171)

краситель железа оксид желтый (E172)

краситель бриллиантовый голубой (E133)

желатин

ЭУМИЛЕО, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая 112

целлюлоза микрокристаллическая 200

кроскармеллоза натрия

тальк

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

изолирующая оболочка:

метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер [1:1]

натрия лаурилсульфат

триэтилцитрат

кишечнорастворимая оболочка:

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1]

полисорбат-80

натрия лаурилсульфат]

тальк

триэтилцитрат

твердая желатиновая капсула № 0el:

состав корпуса капсулы

титана диоксид (E171)

краситель железа оксид желтый (E172)

краситель бриллиантовый голубой (E133)

желатин

состав крышечки капсулы

титана диоксид (E171)

краситель железа оксид желтый (E172)

краситель бриллиантовый голубой (E133)

желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы кишечнорастворимые, 120 мг, 240 мг.

По 14 капсул в контурную ячейковую упаковку из белой, непрозрачной пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке для дозировки 120 мг или по 4 контурные ячейковые упаковки для дозировки 240 мг вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «ИИХР», Россия

141401, Московская обл., г.о. Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2А, стр. 1

Тел.: +7 (495) 995-49-41

E-mail: iihhr@iihr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004089)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 20.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЭУМИЛЕО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>