

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Диметилфумарат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые.

Диметилфумарат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

Действующее вещество: диметилфумарат.

Диметилфумарат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 120 мг диметилфумарата.

Диметилфумарат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Каждая капсула кишечнорастворимая содержит 240 мг диметилфумарата.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Диметилфумарат, 120 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы голубого цвета размера «0», с маркировкой черного цвета «Н» на крышечке и маркировкой черного цвета «D12» на корпусе. Содержимое капсулы – 2 круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе таблетки белого или почти белого цвета.

Диметилфумарат, 240 мг, капсулы кишечнорастворимые

Твердые непрозрачные желатиновые капсулы белого цвета размера «0el», с маркировкой черного цвета «Н» на крышечке и маркировкой черного цвета «D15» на корпусе. Содержимое капсулы – 4 круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном срезе таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению.

Препарат Диметилфумарат 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 Диметилфумарат. 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 Диметилфумарат 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 Диметилфумарат 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 Диметилфумарат 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 таблеток, 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.
- Подозреваемая 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

Лабораторные показатели

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших диметилфумарат, наблюдались изменения лабораторных показателей почек (см. раздел 4.8). Клинические последствия этих изменений неизвестны. Оценка функции почек (например, креатинин, азот мочевины крови и анализ мочи) рекомендуется перед началом лечения, через 3 и 6 месяцев лечения, затем каждые 6–12 месяцев и по клиническим показаниям.

Лечение диметилфумаратом может вызвать медикаментозное поражение печени, в том числе повышение уровня ферментов печени (≥ 3 верхней границы нормы (ВГН)) и повышение уровня общего билирубина (≥ 2 ВГН). Указанные побочные реакции могут развиваться как сразу после приема препарата, так и через несколько недель и более после. После прекращения лечения наблюдалось разрешение побочных реакций. Перед началом лечения и во время лечения по клиническим показаниям рекомендуется оценка сывороточных aminотрансфераз (например, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и общего билирубина.

У пациентов, получающих лечение диметилфумаратом, может развиваться лимфопения (см. раздел 4.8). Перед началом лечения диметилфумаратом необходимо провести общий анализ крови, включая лимфоциты.

Если число лимфоцитов ниже нормы, перед началом лечения диметилфумаратом необходимо

провести тщательную оценку возможных причин. Диметилфумарат не изучался у пациентов с ранее существовавшим низким числом лимфоцитов, поэтому при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность. Диметилфумарат не следует назначать пациентам с тяжелой лимфопенией (количество лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$).

После начала терапии каждые 3 месяца необходимо проводить общий анализ крови, включая лимфоциты.

Пациентам с лимфопенией в связи с повышенным риском прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) рекомендуется проявлять повышенную бдительность:

- диметилфумарат следует отменить у пациентов с продолжительной тяжелой лимфопенией (количество лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), сохраняющейся более 6 месяцев;
- у пациентов с устойчивым умеренным снижением абсолютного количества лимфоцитов от $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев следует повторно оценить соотношение пользы и риска лечения диметилфумаратом;
- у пациентов с числом лимфоцитов ниже нижнего предела нормы (LLN), определяемым местными лабораторными нормами, рекомендуется регулярный мониторинг абсолютного числа лимфоцитов. Следует учитывать дополнительные факторы, которые могут дополнительно увеличить индивидуальный риск ПМЛ (см. подраздел о ПМЛ ниже).

Подсчет лимфоцитов следует проводить до выздоровления (см. раздел 5.1). После выздоровления и при отсутствии альтернативных вариантов лечения решения о возобновлении приема диметилфумарата после прекращения лечения должны основываться на клинической оценке.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Перед началом лечения диметилфумаратом в качестве эталона должна быть доступна исходная МРТ (обычно в течение 3 месяцев). Необходимость дальнейшего МРТ-сканирования следует рассматривать в соответствии с национальными и местными рекомендациями. МРТ можно рассматривать как часть повышения бдительности у пациентов с повышенным риском ПМЛ. При клиническом подозрении на ПМЛ следует немедленно провести МРТ с диагностической целью.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Сообщалось о ПМЛ у пациентов, получавших лечение диметилфумаратом (см. раздел 4.8). ПМЛ — оппортунистическая инфекция, вызываемая вирусом Джона-Каннингема (JCV), которая может привести к летальному исходу или тяжелой инвалидности.

Случаи ПМЛ возникали при применении диметилфумарата и других лекарственных средств, содержащих фумараты, на фоне лимфопении (количество лимфоцитов ниже НГН). Продолжительная умеренная или тяжелая лимфопения, по-видимому, увеличивает риск ПМЛ при применении диметилфумарата, однако этот риск нельзя исключать у пациентов с легкой лимфопенией.

Дополнительные факторы, которые могут способствовать повышенному риску ПМЛ на фоне лимфопении:

- продолжительность терапии диметилфумаратом. Случаи ПМЛ возникали примерно через 1–5 лет лечения, хотя точная связь с продолжительностью лечения неизвестна;
- резкое снижение количества CD4+ и особенно CD8+ Т-клеток, которые важны для иммунологической защиты (см. раздел 4.8);
- предшествующая иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия (см. ниже).

Врачи должны обследовать своих пациентов, чтобы определить, указывают ли симптомы на неврологическую дисфункцию, и если да, то являются ли эти симптомы типичными для рассеянного склероза или, возможно, предполагают ПМЛ.

При первых признаках или симптомах, указывающих на ПМЛ, следует воздержаться от приема диметилфумарата и провести соответствующие диагностические оценки, включая определение ДНК JCV в спинномозговой жидкости (СМЖ) методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Симптомы ПМЛ могут быть похожи на рецидив рассеянного склероза. Типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, прогрессируют в течение нескольких дней или недель и включают прогрессирующую слабость одной стороны тела или неуклюжесть конечностей, нарушение зрения и изменения мышления, памяти и ориентации, приводящие к спутанности сознания и изменениям личности. Врачи должны быть особенно внимательны к симптомам, указывающим на ПМЛ, которые пациент может не заметить. Пациентам также следует рекомендовать информировать своего партнера или лиц, осуществляющих уход, о своем лечении, поскольку они могут заметить симптомы, о которых пациент не подозревает.

ПМЛ может возникать только при наличии инфекции JCV. Следует учитывать, что влияние лимфопении на точность определения сывороточных антител к JCV у пациентов, получавших диметилфумарат, не изучалось. Следует также отметить, что отрицательный результат теста на антитела к JCV (при нормальном количестве лимфоцитов) не исключает возможности последующей инфекции JCV.

Если у пациента развивается ПМЛ, прием диметилфумарата должен быть окончательно

прекращен.

Предшествующее лечение иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапией

Исследования по оценке эффективности и безопасности диметилфумарата при переводе пациентов с другой терапии, модифицирующей заболевание, на диметилфумарат не проводились. Возможен вклад предшествующей иммуносупрессивной терапии в развитие ПМЛ у пациентов, получавших лечение диметилфумаратом.

Случаи ПМЛ возникали у пациентов, ранее получавших лечение натализумабом, для которых ПМЛ является установленным риском. Врачи должны знать, что случаи ПМЛ, возникающие после недавней отмены натализумаба, могут не сопровождаться лимфопенией.

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

При переводе пациентов с другой терапии, модифицирующей заболевание, на диметилфумарат следует учитывать период полувыведения и механизм действия другой терапии, чтобы избежать аддитивного иммунного эффекта и в то же время снизить риск реактивации РС. Перед началом приема диметилфумарата и регулярно во время лечения рекомендуется проводить полный анализ крови (см. раздел «Лабораторные показатели» выше).

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность

Применение диметилфумарата у пациентов с тяжелой почечной или тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось, поэтому у таких пациентов его следует применять с осторожностью (см. раздел 4.8).

Тяжелое активное желудочно-кишечное заболевание

Применение диметилфумарата у пациентов с тяжелыми активными желудочно-кишечными заболеваниями не изучалось, поэтому у таких пациентов следует применять с осторожностью.

«Приливы» крови

В клинических испытаниях у 34% пациентов, получавших лечение диметилфумаратом, наблюдались покраснения. У большинства пациентов, у которых наблюдались «приливы», они были легкой или средней степени тяжести. Данные исследований на здоровых добровольцах позволяют предположить, что приливы, связанные с приемом диметилфумарата, скорее всего, опосредованы простагландинами. Короткий курс лечения 75 мг ацетилсалициловой кислоты, не покрытой кишечнорастворимой оболочкой, может быть полезен у пациентов, страдающих невыносимой гиперемией (см. раздел 4.5). В двух исследованиях на здоровых добровольцах частота и тяжесть приливов крови в течение периода дозирования снижались.

В клинических испытаниях у 3 пациентов из 2560 пациентов, получавших диметилфумарат,

наблюдались серьезные симптомы гиперемии, которые, вероятно, были гиперчувствительностью или анафилактоидными реакциями. Эти события не были опасны для жизни, но привели к госпитализации. Врачи и пациенты должны быть готовы к такой возможности в случае тяжелых реакций гиперемии (см. разделы 4.2, 4.5 и 4.8).

Анафилактические реакции

Сообщалось о случаях анафилаксии/анафилактоидных реакций после применения диметилфумарата в пострегистрационном периоде. Симптомы могут включать одышку, гипоксию, гипотензию, ангионевротический отек, сыпь или крапивницу. Механизм анафилаксии, вызванной диметилфумаратом, неизвестен. Реакции обычно возникают после первой дозы, но также могут возникать в любое время во время лечения и могут быть серьезными и опасными для жизни. Пациентов следует проинструктировать о прекращении диметилфумарата и немедленном обращении за медицинской помощью, если у них появятся признаки или симптомы анафилаксии. Лечение диметилфумаратом возобновлять не следует (см. раздел 4.8).

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях фазы III частота инфекций (60% против 58%) и серьезных инфекций (2 % против 2 %) была одинаковой у пациентов, получавших диметилфумарат или плацебо, соответственно. Однако из-за иммуномодулирующих свойств диметилфумарата (см. раздел 5.1) в случае развития у пациента серьезной инфекции следует рассмотреть вопрос о приостановке лечения диметилфумаратом и переоценить преимущества и риски перед повторным началом терапии. Пациенты, получающие диметилфумарат, должны быть проинструктированы о необходимости сообщать врачу о симптомах инфекций. Пациентам с серьезными инфекциями не следует начинать лечение диметилфумаратом до тех пор, пока инфекция не будет устранена.

У пациентов с числом лимфоцитов $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ или $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ не наблюдалось повышения частоты серьезных инфекций (см. раздел 4.8). Если терапия продолжается при умеренной или тяжелой длительной лимфопении, нельзя исключать риск оппортунистической инфекции, включая ПМЛ (см. раздел 4.4, подраздел ПМЛ).

Инфекция Herpes Zoster

Описаны случаи инфекции *Herpes Zoster* на фоне приема диметилфумарата. Большинство случаев были несерьезными, однако сообщалось о серьезных случаях, включая диссеминированную инфекцию *Herpes Zoster*, инфекцию *Herpes Zoster* с поражением глаз, синдром Рамсея—Ханта, неврологическую инфекцию *Herpes Zoster*, менингоэнцефалит,

вызванный *Herpes Zoster* и менингомиелит, вызванный *Herpes Zoster*. Эти события могут произойти в любое время во время лечения. Необходимо контролировать пациентов, принимающих диметилфумарат, на наличие признаков и симптомов инфекции *Herpes Zoster*, особенно если сообщается о сопутствующей лимфоцитопении. При возникновении инфекции *Herpes Zoster* следует назначить соответствующее лечение. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения диметилфумаратом у пациентов с серьезными инфекциями до тех пор, пока инфекция не разрешится (см. раздел 4.8).

Начало лечения

Терапию диметилфумаратом следует начинать постепенно, чтобы снизить частоту приливов крови и нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8).

Синдром Фанкони

Сообщалось о случаях синдрома Фанкони при приеме диметилфумарата в сочетании с другими эфирами фумаровой кислоты. Ранняя диагностика синдрома Фанкони и прекращение лечения диметилфумаратом важны для предотвращения развития почечной недостаточности и остеомалации, поскольку синдром обычно обратим. Наиболее важными признаками являются протеинурия, глюкозурия (при нормальном уровне сахара в крови), гипераминоацидурия и фосфатурия (возможно сочетание с гипофосфатемией). Прогрессирование может включать такие симптомы, как полиурия, полидипсия и слабость проксимальных мышц. В редких случаях может наблюдаться гипофосфатемическая остеомалация с нелокализованной болью в костях, повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови и стрессовыми переломами. Важно отметить, что синдром Фанкони может возникать без повышенного уровня креатинина или низкой скорости клубочковой фильтрации. В случае неясных симптомов следует заподозрить синдром Фанкони и провести соответствующие обследования.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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 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 двухкратное или более повышение титра до и после вакцинации) на столбнячный анатоксин (сенсibiliзирующий 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 Р450. В исследованиях *in vitro* не было выявлено потенциального риска ингибирования и индукции изоферментов системы цитохрома Р450, так же как при оценке влияния Р-гликопротеина и изучении связывания диметилфумарата и монометилфумарата (основной метаболит диметилфумарата) с белками плазмы крови.

Было проведено исследование фармакокинетики, в котором изучалось совместное применение комбинированного перорального контрацептивного препарата с диметилфумаратом. Диметилфумарат не оказывал значимого влияния на профиль фармакокинетики норэлгестромина и этинилэстрадиола. Для пероральных контрацептивных средств, содержащих другие прогестагены, не проводилось никаких исследований взаимодействия; тем не менее, никакого влияния диметилфумарата на их уровень не ожидается.

Установлено, что интерферон бета-1a для внутримышечного введения и патирамераацетат, 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, так как 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. 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 (у $\geq 10\%$ пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как «приливы» крови, и НЛР со стороны ЖКТ (в том числе, диарея, тошнота, боль в животе, боль в верхней части живота). «Приливы» крови и НЛР со стороны ЖКТ чаще развиваются в начале терапии (в основном, в

течение первого месяца). У пациентов, у которых развиваются подобные симптомы, «приливы» крови и желудочно-кишечные явления могут периодически возникать и в течение всего периода лечения. Наиболее часто причиной отмены диметилфумарата ($y > 1\%$ 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), 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 возникновения
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	Нечасто
	Анафилактический шок ¹	Частота неизвестна
	Затруднение дыхания ¹	
	Гипоксия ¹	
	Гипотензия ¹	
	Ангioneвротический отек ¹	
Нарушения со стороны нервной системы	Ощущение жжения	Часто
Нарушения со стороны	«Приливы» крови	Очень часто

сосудов	Ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто
	Тошнота	
	Боль в верхних отделах живота	
	Боль в животе	
	Рвота	Часто
	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
	Альбуминурия	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 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь.

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний здравоохранения»

Министерства здравоохранения.

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

Телефон/Факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Республика Армения.

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5.

Тел.: +374 60 83 00 73, +374 10 23 08 96, +374 10 23 16 82

Горячая линия: +374 10 20 05 05, +374 96 22 05 05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Сообщалось о случаях передозировки диметилфумаратом. Симптомы, описанные в этих случаях, соответствовали известному профилю нежелательных реакций диметилфумарата.

Лечение

Нет никаких известных терапевтических вмешательств для улучшения элиминации диметилфумарата, а также нет известного антидота. В случае передозировки рекомендуется начать 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 провоспалительных 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 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 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 RPPC. 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 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% ($p=20$; 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, 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 таблетки, 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

Каждый 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 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 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 Р450, 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 РРРС, 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).

5.3 Данные доклинической безопасности

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

Мутагенность

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

Канцерогенность

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

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

Токсикология

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

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

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

В переднем отделе желудка мышей и крыс были выявлены гиперплазия и гиперкератоз плоского эпителия, воспаление, а при длительности исследования более 3 месяцев -

плоскоклеточная папиллома и карцинома. Строение желудка грызунов не соответствует строению желудка человека.

Репродуктивная токсичность

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

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Ядро таблетки

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Метакриловой кислоты сополимер тип С

Тальк

Краситель титана диоксид (E171)

Полоксамер 407

Кальция силикат

Натрия карбонат

Натрия лаурилсульфат

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Краситель железа оксид желтый (E172) (для дозировки 120 мг)

Краситель титана диоксид (E171)

Краситель бриллиантовый голубой FCF (E133) (для дозировки 120 мг)

Краситель железа оксид черный (E172) (для дозировки 120 мг)

Желатин

Вода очищенная

Крышечка капсулы

Краситель железа оксид желтый (E172) (для дозировки 120 мг)

Краситель титана диоксид (E171)

Краситель бриллиантовый голубой FCF (E133) (для дозировки 120 мг)

Краситель железа оксид черный (E172) (для дозировки 120 мг)

Желатин

Вода очищенная

Чернила черные TekPrint™ SW-9008

Состав чернил

Шеллак

Спирт безводный

Изопропиловый спирт

Бутиловый спирт

Пропиленгликоль

Аммиак водный концентрированный

Калия гидроксид

Вода очищенная

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

При производстве, фасовке и упаковке на Хетеро Лабс Лимитед

Для дозировки 120 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 14 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой из полипропилена с функцией защиты от детей с целлюлозной прокладкой.

По 1 банке или 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Для дозировки 240 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 60 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной пластиковой крышкой из полипропилена с функцией защиты от детей с целлюлозной прокладкой.

По 1 банке или 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

При производстве, фасовке и упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА»

Для дозировки 120 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 14 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной

крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) с контролем первого вскрытия или в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) или пропилена с многослойной прокладкой для индукционной запайки (пенополистирол/бумага/алюминиевая фольга/полимерная пленка).

По 1 флакону или 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

Для дозировки 240 мг

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 60 капсул в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) с контролем первого вскрытия или в банке из полиэтилена высокой плотности (низкого давления), укупоренной крышкой из полиэтилена высокой плотности (низкого давления) или пропилена с многослойной прокладкой для индукционной запайки (пенополистирол/бумага/алюминиевая фольга/полимерная пленка).

По 1 банке или 3 или 6 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем 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.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Хетеро Лабс Лимитед

«Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстэйтс, Санат Нагар, Хайдарабад - 500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Казахстан, Республика Беларусь, Республика Армения

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Телефон/факс: +7 (495) 981-00-88

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 06.10.2025 № 24960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронная почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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