

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

Нептим 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.
Нептим 120 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: диметилфумарат.

Нептим 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг диметилфумарата.

Нептим 120 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 120 мг диметилфумарата.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Каждая таблетка кишечнорастворимая, покрытая пленочной оболочкой, содержит 144 мг лактозы (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой.

Нептим 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Белые, круглые и двояковыпуклые таблетки. На разломе должно быть видно ядро белого или почти белого цвета, окруженное слоем белой оболочки.

Нептим 120 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Голубые, круглые и двояковыпуклые таблетки. На разломе должно быть видно ядро белого или почти белого цвета, окруженное слоем голубой оболочки.

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

Нептим показан для лечения бляшечного псориаза умеренной и тяжелой степени у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет, нуждающихся в системной лекарственной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Нептим предназначен для применения у взрослых пациентов с 18 лет и старше под контролем и наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения псориаза.

Режим дозирования

Для улучшения переносимости препарата Нептимо рекомендуется начинать лечение с низкой начальной дозы с последующим постепенным увеличением. В первую неделю принимают дозу 30 мг 1 раз в сутки (1 таблетка вечером). На второй неделе - 30 мг 2 раза в сутки (1 таблетка утром и 1 вечером). На третьей неделе - 30 мг 3 раза в сутки (1 таблетка утром, 1 в полдень и 1 вечером). С четвертой недели лечения переходят на прием только 1 таблетки в дозе 120 мг вечером.

Затем эту дозу увеличивают на одну таблетку 120 мг в неделю в разное время суток в течение последующих 5 недель, как показано в таблице ниже.

Максимальная допустимая суточная доза составляет 720 мг (шесть таблеток по 120 мг).

Неделя	Количество таблеток			Общая суточная доза (мг) диметилфумарата
	Утро	Полдень	Вечер	
Нептимо 30 мг				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Нептимо 120 мг				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Если очередное повышение дозы не переносится, ее можно временно снизить до последней допустимой дозы.

Если успех лечения наблюдается до достижения максимальной дозы, дальнейшее повышение дозы не требуется. После достижения клинически значимого улучшения поражений кожи следует рассмотреть вопрос о постепенном снижении суточной дозы препарата Нептимо до поддерживающей дозы, необходимой для лечения конкретного пациента.

Изменение дозы может также потребоваться, если наблюдаются отклонения в лабораторных показателях (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Клинические исследования препарата Нептимо не включали достаточного количества пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы установить, отличается ли их реакция на препарат по сравнению с реакцией пациентов моложе 65 лет (см. раздел 5.2). Исходя из фармакологии диметилфумарата, необходимости в корректировке дозы у пациентов пожилого возраста не ожидается.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Нептимо не был исследован у пациентов с

тяжелой почечной недостаточностью, и применение препарата Нептимо у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2). Нептимо не был исследован у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и применение препарата Нептимо у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Нептимо у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют. Препарат противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, во время или сразу после еды.

Кишечнорастворимая пленочная оболочка таблеток предназначена для предотвращения раздражения желудка. Поэтому таблетки не следует измельчать, разделять, растворять или разжевывать.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу диметилфумарату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- выраженные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гематология

Нептимо может снижать количество лейкоцитов и лимфоцитов (см. раздел 4.8). Препарат не был исследован у пациентов с существующим низким уровнем лейкоцитов или лимфоцитов.

До начала лечения

Перед началом лечения необходимо провести общий анализ крови (включая дифференциальный анализ крови и анализ количества тромбоцитов). Лечение не следует начинать, если выявлена лейкопения с числом лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения с числом лимфоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или другие показатели патологии.

Во время лечения

Во время лечения необходимо каждые 3 месяца проводить общий анализ и дифференциальный анализ крови.

Принимать меры необходимо в следующих случаях:

Лейкопения

Если обнаружено выраженное снижение общего количества лейкоцитов, необходимо тщательно следить за состоянием здоровья пациента и прекратить лечение при показателях ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Лимфопения

Если количество лимфоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$, но составляет $\geq 0,7 \times 10^9/\text{л}$, контроль крови следует проводить ежемесячно, пока уровень лимфоцитов не вернется к показателю $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или выше в течение двух последовательно проведенных анализов крови, после чего контроль можно снова проводить каждые 3 месяца.

Если количество лимфоцитов ниже $0,7 \times 10^9/\text{л}$, необходимо повторить анализ крови, и если подтвердится, что количество ниже $0,7 \times 10^9/\text{л}$, то лечение следует немедленно прекратить. Пациенты, у которых развивается лимфопения, должны находиться под наблюдением после прекращения лечения, пока количество лимфоцитов не вернется в нормальный диапазон (см. раздел 4.8).

Другие гематологические нарушения

При появлении других патологических показателей терапию следует прекратить и соблюдать меры предосторожности. В любом случае необходимо контролировать показатели крови до тех пор, пока они не вернуться в нормальный диапазон.

Инфекции

Нептимом является иммуномодулятором и может повлиять на то, как иммунная система реагирует на инфекцию. Если у пациента уже имеются инфекции, имеющие клиническую значимость, врач должен принять решение о необходимости начала лечения только после того, как инфекция разрешится. Если во время лечения у пациента развивается инфекция, следует рассмотреть возможность приостановки лечения и провести повторную оценку соотношения пользы и риска перед возобновлением терапии. Пациентов, получающих этот лекарственный препарат, следует информировать о необходимости сообщать врачу о симптомах инфекции.

Условно-патогенные инфекции / прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

Случаи развития условно-патогенных инфекций, в частности прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), были зарегистрированы при применении других препаратов, содержащих диметилфумарат (см. раздел 4.8). ПМЛ — это условно-патогенная инфекция, вызванная вирусом Джона - Каннингема (JCV), которая может привести к летальному исходу или стать причиной тяжелой формы инвалидности. ПМЛ, вероятно, обусловлена совокупностью факторов.

Ранее перенесенная инфекция JCV считается предпосылкой для развития ПМЛ. Факторы риска могут включать предшествующее иммуносупрессивное лечение и наличие ряда сопутствующих заболеваний (таких как аутоиммунные расстройства или злокачественные гематологические заболевания). Изменение или ослабление функции иммунной системы, а также генетические факторы или факторы окружающей среды также могут являться факторами риска.

Стойкая лимфопения средней или тяжелой степени во время лечения диметилфумаратом также считается фактором риска развития ПМЛ. Пациенты, у которых развивается лимфопения, должны находиться под наблюдением врача для выявления признаков и симптомов условно-патогенных инфекций, особенно симптомов, указывающих на развитие ПМЛ. Типичные симптомы, связанные с ПМЛ, разнообразны, усиливаются в течение нескольких дней или недель и включают прогрессирующую слабость с одной стороны тела или неловкие движения конечностей, нарушение зрения и изменения процессов мышления, памяти и ориентации в пространстве, приводящие к спутанности сознания и изменению личности. При подозрении на ПМЛ лечение следует немедленно прекратить и провести соответствующие неврологические и рентгенологические обследования.

Предшествующее и сопутствующее лечение иммуносупрессивными или иммуномодулирующими препаратами

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности препарата Нептимо у пациентов, которые ранее проходили лечение другими иммуносупрессивными или иммуномодулирующими препаратами. При переводе пациентов с такой терапии на лечение препаратом Нептимо следует учитывать период полувыведения и способ воздействия другой терапии, чтобы избежать взаимодополняющего воздействия на иммунную систему.

Нет данных об эффективности и безопасности препарата Нептимо при одновременном приеме с другими иммуносупрессивными или иммуномодулирующими препаратами (см. раздел 4.5).

Заболевания ЖКТ в анамнезе

Применение препарата Нептимо у пациентов с заболеваниями ЖКТ в анамнезе не исследовалось. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми заболеваниями ЖКТ (см. раздел 4.3). Желудочно-кишечная переносимость может быть достигнута за счет соблюдения схемы титрования дозы в начале лечения и приема таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, с пищей (см. разделы 4.2 и 4.8).

Функция почек

В ходе плацебо-контролируемого клинического исследования фазы III ухудшения функции почек во время терапии в группах лечения не наблюдалось. Однако действие препарата Нептимо не было исследовано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, и в ходе пострегистрационного исследования эфиров фумаровой кислоты были зарегистрированы некоторые случаи токсического воздействия на почки. Таким образом, Нептимо противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Функцию почек (например, креатинин, азот мочевины крови и анализ мочи) следует проверять до начала лечения и каждые 3 месяца после его начала. В случае клинически значимого изменения функции почек, особенно при отсутствии альтернативных причин, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

Синдром Фанкони

Ранняя диагностика синдрома Фанкони и прекращение лечения препаратом Нептимо важны для профилактики развития почечной недостаточности и остеомалиции, так как синдром обычно обратимый. Наиболее важными признаками являются: протеинурия, глюкозурия (при нормальном уровне сахара в крови), гипераминоацидурия и фосфатурия (возможно, одновременно с гипофосфатемией) (см. раздел 4.8). Прогрессирование может сопровождаться такими симптомами, как полиурия, полидипсия и проксимальная мышечная слабость. В редких случаях может развиваться гипофосфатемическая остеомалиция с нелокализованной болью в костях, повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови и стрессовыми переломами. Важно отметить, что синдром Фанкони может развиваться без повышения уровня креатинина или при низкой скорости клубочковой фильтрации. В случае возникновения симптомов неясной этиологии следует предположить наличие синдрома Фанкони и провести соответствующее обследование.

Функция печени

Нептимо не был исследован у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, и применение препарата у таких пациентов противопоказано (см. раздел 4.3).

Рекомендуется контролировать печеночную функцию (активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) до начала лечения и каждые 3 месяца после его начала, поскольку повышение активности печеночных ферментов наблюдалось у некоторых пациентов в исследовании фазы III (см. раздел 4.8). В случае клинически значимого изменения печеночных показателей, особенно при отсутствии альтернативных причин, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения (см. раздел 4.2).

Приливы

Пациентов следует проинформировать о том, что в первые несколько недель лечения у них могут наблюдаться приливы (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Нептимо содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились.

Нептимо следует применять с осторожностью в сочетании с другой системной терапией для лечения псориаза (например, метотрексатом, ретиноидами, псораленом, циклоспорином, иммунодепрессантами или цитостатическими препаратами) (см. раздел 4.4). В период лечения следует избегать одновременного применения других производных фумаровой кислоты (местного или системного действия).

Одновременная терапия нефротоксичными веществами (например, метотрексатом, циклоспорином, аминогликозидами, диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или литием) может увеличить вероятность развития нежелательных реакций со стороны почек (например, протеинурии) у пациентов, принимающих Нептимо.

В случае тяжелой или продолжительной диареи во время лечения препаратом Нептимо может наблюдаться нарушение всасывания других лекарственных препаратов. Следует соблюдать осторожность при назначении лекарственных средств с узким терапевтическим индексом, всасывание которых происходит в кишечном тракте. Эффективность пероральных контрацептивов может быть снижена, поэтому для предотвращения возможного нарушения действия противозачаточных средств рекомендуется использовать альтернативный барьерный метод контрацепции (см. информацию о назначении пероральных контрацептивов).

Следует избегать употребления большого количества крепких алкогольных напитков (более 30% алкоголя по объему), поскольку это может привести к увеличению скорости растворения препарата Нептимо и, следовательно, может увеличить частоту возникновения нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Вакцинация во время лечения препаратом Нептимо не была изучена. Иммуносупрессия является фактором риска при использовании живых вакцин. Риск применения вакцины необходимо сопоставлять с пользой.

Доказательства взаимодействия с цитохромом P450 и наиболее распространенными транспортерами эффлюкса и захвата отсутствуют, поэтому взаимодействия с лекарственными препаратами, которые метаболизируются или транспортируются этими системами, не ожидается (см. раздел 5.2).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Нептимом не рекомендуется принимать женщинам с детородным потенциалом, не использующим соответствующие средства контрацепции. Могут потребоваться дополнительные методы контрацепции в случае наличия заболеваний ЖКТ, которые могут снизить эффективность действия пероральных контрацептивов (см. раздел 4.5).

Беременность

Данные о применении диметилфумарата у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных было показано токсическое действие препарата на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). Нептимо противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли диметилфумарат или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных или младенцев. Поэтому Нептимо противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии препарата Нептимо на фертильность у человека или животных отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Нептимо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. После приема препарата Нептимо могут возникать головокружение и утомляемость (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, наблюдаемыми при приеме препарата Нептимо, являются нарушения со стороны ЖКТ с последующей гиперемией и лимфопенией.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, возникших у пациентов, получавших препарат Нептимо во время клинических исследований, пострегистрационного применения и у пациентов, принимавших Фумадерм, сопутствующий препарат, содержащий диметилфумарат наряду с другими эфирами фумаровой кислоты.

Частота возникновения нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Опоясывающий герпес Другие серьезные оппортунистические инфекции	Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения	Очень часто
	Лейкопения	
	Эозинофилия	Часто
	Лейкоцитоз	
	Острый лимфобластный лейкоз*	Очень редко
	Необратимая панцитопения*	
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Парестезия	
	Головокружение*	Нечасто
	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Очень часто
	Вздутие живота	
	Боль в животе	
	Тошнота	
	Рвота	Часто
	Диспепсия	
	Запор	
	Дискомфорт в области живота	
	Метеоризм	
	Острый панкреатит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Ринорея	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема	Часто
	Ощущение жжения на поверхности кожи	
	Кожный зуд	
	Аллергическая кожная реакция	Редко
	Алопеция	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия	Нечасто
	Почечная недостаточность Синдром Фанкони*	Частота неизвестна

Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость Ощущение жара Астения	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности печеночных ферментов	Часто
	Повышение концентрации сывороточного креатинина	Нечасто

* Дополнительные нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Фумадерм, родственного лекарственного средства, содержащего диметилфумарат наряду с другими эфирами фумаровой кислоты.

** Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе пострегистрационного наблюдения

Описание отдельных нежелательных реакций

Желудочно-кишечные нарушения

Данные клинического исследования фазы III, а также литературные данные показывают, что нарушения со стороны ЖКТ при применении препаратов, содержащих диметилфумарат, чаще всего возникают в течение первых 2–3 месяцев после начала лечения. Очевидной зависимости от дозы и факторов риска возникновения этих нежелательных реакций выявить не удалось. Диарея была распространенной нежелательной реакцией (36,9%) у пациентов, принимавших Нептимо, что привело к отмене препарата примерно у 10% пациентов. Более 90% случаев диареи были легкой или средней степени тяжести (см. раздел 4.4).

Единственными нежелательными реакциями, которые привели к прекращению лечения у >5% пациентов, были реакции со стороны ЖКТ. Рекомендации по наблюдению и клиническому лечению нежелательных реакций см. в разделе 4.4.

Гиперемия

Согласно наблюдениям в клиническом исследовании фазы III, а также литературным данным, гиперемия чаще всего наблюдается в первые недели лечения и со временем ослабевает. В клиническом исследовании у 20,8% пациентов, принимавших Нептимо, наблюдалась гиперемия, которая в большинстве случаев была легкой (см. раздел 4.4). Опубликованные результаты клинического применения препаратов, содержащих диметилфумарат, показывают, что отдельные эпизоды гиперемии обычно начинаются вскоре после приема таблеток и проходят в течение нескольких часов.

Гематологические изменения

Данные клинического исследования фазы III, а также литературные данные показывают, что изменения гематологических показателей наиболее вероятны в течение первых 3 месяцев после начала лечения диметилфумаратом. В частности, в ходе клинического исследования наблюдалось незначительное снижение среднего количества лимфоцитов, начиная с 3-й и 5-й недель и достигая максимума на 12-й неделе, когда приблизительно у одной трети пациентов показатели количества лимфоцитов были ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Средние и медианные значения количества лимфоцитов оставались в пределах нормы на протяжении всего клинического исследования. Через 16 недель (конец лечения) дальнейшего снижения количества лимфоцитов не наблюдалось. Через 16 недель лечения у 13/175 (7,4%) пациентов количество лимфоцитов составляло $< 0,7 \times 10^9/\text{л}$. Отбор образцов крови для проведения клинических лабораторных исследований по оценке безопасности на последующих визитах проводили только в случае наличия отклонений показателей от нормы на предыдущем визите. Во время последующего наблюдения без лечения количество лимфоцитов $< 0,7 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 1/29 (3,5%)

пациентов через 6 месяцев и у 0/28 (0%) через 12 месяцев после прекращения лечения. Через 12 месяцев после прекращения лечения у 3/28 (10,7%) пациентов количество лимфоцитов было ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$, что составляло 3/279 (1,1%) пациентов, начавших принимать Нептимо.

Общее количество лейкоцитов снизилось через 12 недель после начала лечения, затем снова медленно увеличилось на 16 неделе (конец лечения), а через 12 месяцев после прекращения лечения у всех пациентов показатели были выше $3,0 \times 10^9/\text{л}$.

Преходящее повышение средних значений количества эозинофилов было отмечено уже через 3 недели, достигло максимума через 5 и 8 недель и вернулось к исходным значениям через 16 недель.

Рекомендации по наблюдению и клиническому лечению гематологических нежелательных реакций см. в разделе 4.4.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9 Передозировка

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение. О наличии специфического антидота неизвестно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, другие иммунодепрессанты.

Код АТХ: L04AX07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие диметилфумарата и его метаболита монометилфумарата до конца не выяснено, но считается, что оно обусловлено главным образом взаимодействием с внутриклеточно восстановленным глутатионом в клетках, непосредственно участвующих в патогенезе псориаза. В результате взаимодействия с глутатионом происходит ингибирование транслокации в ядро и снижение транскрипционной активности усилителя ядерного фактора капта-легкой цепи активированных В-клеток (NF-κB).

Основное действие диметилфумарата и монометилфумарата считается иммуномодулирующим, что приводит к сдвигу Т-хелперов (Th) с профиля Th1 и Th17 на фенотип Th2.

Снижается выработка воспалительных цитокинов с индукцией проапоптотических процессов, ингибированием пролиферации кератиноцитов, снижением экспрессии молекул адгезии и уменьшением воспалительного инфильтрата в псориатических бляшках.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Нептимо оценивали в одном двойном слепом, контролируемом плацебо и активным препаратом сравнения исследовании фазы III в 3 группах (1102) у пациентов с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени (исследование 1102). 704 пациента были рандомизированы для получения препарата Нептимо, активного препарата сравнения (Фумадерм, комбинированный препарат с аналогичным содержанием диметилфумарата плюс 3 соли моноэтилфумарата) и плацебо в соотношении 2:2:1. Пациенты начинали лечение с таблеток, содержащих 30 мг/сутки диметилфумарата или плацебо, с титрованием до максимальной дозы 720 мг/сутки в обеих группах активного лечения, как описано в разделе 4.2. Если успех лечения наблюдался до достижения максимальной дозы диметилфумарата 720 мг/сутки, дальнейшее повышение дозы не требовалось, и дозу стабильно снижали до индивидуальной поддерживающей дозы. В случае индивидуальной непереносимости повышенной дозы в течение 4–16 недель пациент должен был вернуться к последней переносимой дозе, принимаемой с начала 4-й недели, которую необходимо было поддерживать до конца периода лечения (через 16 недель). Пациенты получали лечение в течение 16 недель, а последующие визиты были запланированы на срок до 12 месяцев после прекращения лечения.

Демографические и исходные характеристики были достаточно сбалансированы в группах лечения. Из 699 пациентов большинство были представителями европеоидной расы (99%) и мужского пола (65%), а средний возраст составлял 44 года. Большинство пациентов (91%) были в возрасте до 65 лет. У большинства пациентов наблюдался псориаз средней степени тяжести по индексу распространенности и тяжести псориаза (PASI), и общей оценке врача (PGA) на исходном уровне: средний балл PASI на исходном уровне составлял 16,35, а 60% пациентов оценили псориаз как средней степени тяжести по PGA. Большинство пациентов сообщили об «очень большом» или «чрезвычайно большом» влиянии псориаза на их жизнь на основе дерматологического индекса качества жизни (DLQI), средний балл DLQI составил 11,5.

Через 16 недель лечения было установлено, что Нептимо превосходит плацебо ($p < 0,0001$) по показателям PASI 75 и PGA «чистая» или «почти чистая кожа» и не уступает (с использованием предела не меньшей эффективности -15%) активному препарату сравнения ($p < 0,0003$) по показателям PASI 75.

Резюме клинической эффективности через 16 недель лечения в исследовании 1102

Оценка	Нептимо N=267	Плацебо N=131	Фумадерм N=273
Тест на превосходство над плацебо			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-значение	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Двусторонний 99,24% ДИ	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	

Оценка PGA «чистая» или «почти чистая кожа», n (%)

р-значение	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
Двусторонний 99,24% ДИ	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
	9,0, 31,0 a	13,3, 35,5 a	

Нептимо
N=267

Фумадерм
N=273

Отсутствие превосходства препарата Нептимо над препаратом Фумадерм

PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
р-значение		0,0003 ^b	
Односторонний 97,5% повторный ДИ (нижний предел)		-11,6 ^b	

Оценка PGA «чистая» или «почти чистая кожа», n (%)

р-значение	88 (33,0)		102 (37,4)
Односторонний 97,5% повторный ДИ (нижний предел)		0,0007 ^b	
		-13,0 ^b	

Фумадерм = активный препарат сравнения, комбинированный препарат с таким же содержанием диметилфумарата плюс 3 соли моноэтилгидрофумарата; n = количество пациентов с доступными данными; N = количество пациентов в популяции; PASI = индекс распространенности и тяжести псориаза; PGA = общая оценка врача; ^a превосходство препарата Нептимо над плацебо с разницей в 22,2% по показателям PASI 75 и 20,0% по показателям PGA «чистая» или «почти чистая кожа», превосходство препарата Фумадерм над плацебо с разницей 25,0% по показателям PASI 75 и 24,4% по показателям PGA «чистая» или «почти чистая кожа»; ^b Отсутствие превосходства препарата Нептимо над препаратом Фумадерм с разницей -2,8% по показателям PASI 75 и -4,4% по показателям PGA «чистая» или «почти чистая кожа».

Наблюдалась тенденция изменения среднего процентного показателя конечной точки эффективности PASI по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствовало о начале клинического ответа на Нептимо уже через 3 недели (-11,8%), который стал статистически значимым по сравнению с плацебо через 8 недель (-30,9%). Дальнейшее улучшение наблюдалось через 16 недель (-50,8%).

Преимущества лечения препаратом Нептимо были также подтверждены улучшением качества жизни по мнению самих пациентов. Через 16 недель у пациентов, получавших Нептимо, средний показатель DLQI был ниже, чем при приеме плацебо (5,4 по сравнению с 8,8).

Рецидив (определяемый как ухудшение состояния на $\geq 125\%$ от исходного значения PASI) оценивали через 2 месяца после прекращения лечения, и было установлено, что эфиры фумаровой кислоты не являются клинически значимым фактором, поскольку он был зафиксирован у очень небольшого числа пациентов (1,1% в группе Нептимо и 2,2% в группе активного препарата сравнения по сравнению с 9,3% в группе плацебо).

Данные о долгосрочной эффективности препарата Нептимо в настоящее время отсутствуют, однако в ходе фармакокинетических и клинических исследований было доказано, что системное воздействие, эффективность и безопасность препарата Нептимо сопоставимы с аналогичными параметрами активного препарата сравнения, содержащего диметилфумарат. Следовательно, есть основания предполагать, что долгосрочная эффективность препарата Нептимо также будет сопоставима с

препаратами, содержащими диметилфумарат. Долгосрочная эффективность была подробно описана на примере других препаратов, содержащих диметилфумарат, поэтому можно предположить, что преимущества лечения препаратом Нептимо в течение 16 недель будут наблюдаться у пациентов, получающих долгосрочное лечение в течение как минимум 24 месяцев.

Дети и подростки

Уполномоченные органы государств – членов Евразийского экономического союза освободили держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата от обязанности представлять результаты исследований препарата Нептимо 30 мг, 120 мг таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, во всех подгруппах детей (см. раздел 4.2 подраздел «Дети»); (информацию о применении в педиатрии см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема диметилфумарат не обнаруживается в плазме крови, поскольку он быстро гидролизуется эстеразами до своего активного метаболита монометилфумарата. После перорального приема одной таблетки Нептимо 120 мг здоровыми участниками, пиковая концентрация монометилфумарата в плазме крови достигала примерно 1325 нг/мл и 1311 нг/мл натощак и после приема пищи соответственно. Прием препарата Нептимо с приемом пищи замедлял $t_{\max}$ монометилфумарата с 3,5 до 9,0 часов.

Распределение

Связывание монометилфумарата с белками плазмы составляет около 50%. Диметилфумарат не проявляет связывающую аффинность к белкам сыворотки крови, что может способствовать его быстрому выведению из кровообращения.

Биотрансформация

Биотрансформация диметилфумарата не связана с изоферментами цитохрома P450. Исследования *in vitro* показали, что монометилфумарат в терапевтической дозе не ингибирует и не индуцирует ни один из ферментов цитохрома P450, не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина и не является ингибитором наиболее распространенных транспортеров эффлюкса и захвата. Исследования *in vitro* показали, что диметилфумарат в терапевтической дозе не ингибирует CYP3A4/5 и BCRP и является слабым ингибитором Р-гликопротеина.

Исследования *in vitro* показали, что гидролиз диметилфумарата до монометилфумарата происходит быстро при pH 8 (pH в тонком кишечнике), но не при pH 1 (pH в желудке). Часть общего диметилфумарата гидролизуется эстеразами и щелочной средой тонкого кишечника, а оставшаяся часть попадает в кровь воротной вены. Дальнейшие исследования показали, что диметилфумарат (и в меньшей степени монометилфумарат) частично реагирует с восстановленным глутатионом, образуя аддукт глутатиона.

Эти аддукты были зарегистрированы в исследованиях у животных в слизистой оболочке кишечника у крыс и в меньшей степени в крови воротной вены. Тем не менее неконъюгированный диметилфумарат невозможно обнаружить в плазме крови животных или пациентов с псориазом после перорального приема. Напротив, в плазме крови обнаруживается неконъюгированный монометилфумарат. Дальнейший метаболизм происходит путем окисления в цикле трикарбоновых кислот с образованием углекислого газа и воды.

Выведение

Выдыхание CO₂, образующегося в результате метаболизма монометилфумарата, является основным путем выведения; лишь небольшое количество интактного монометилфумарата выводится с мочой или калом. Часть диметилфумарата, которая реагирует с глутатионом, образуя аддукт глутатиона, далее метаболизируется до меркаптуровой кислоты, которая выводится с мочой.

Кажущийся период полувыведения в конечной фазе монометилфумарата составляет около 2 часов.

Линейность/нелинейность

Несмотря на высокую межиндивидуальную изменчивость, воздействие, определяемое как AUC и C_{max}, было в целом пропорционально дозе после однократного приема 4 x 30 мг таблеток диметилфумарата (общая доза 120 мг) и 2 x 120 мг таблеток диметилфумарата (общая доза 240 мг).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводили. Однако, поскольку выведение почками играет незначительную роль в общем клиренсе препарата из плазмы крови, маловероятно, что нарушение функции почек может повлиять на фармакокинетические свойства препарата Нептимо (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Специальные исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводили. Однако, поскольку диметилфумарат метаболизируется эстеразами и щелочной средой тонкого кишечника без участия цитохрома P450, не предполагается, что печеночная недостаточность повлияет на степень воздействия (см. раздел 4.2).

5.3 Данные доклинической безопасности

По результатам стандартных исследований фармакологической безопасности и генотоксичности доклинические данные не выявили особой опасности для человека.

Токсикология

Почки были признаны основным органом-мишенью токсического воздействия в ходе доклинических исследований. Результаты исследований почек у собак включали гипертрофию канальцев от минимальной до средней степени, увеличение частоты и выраженности вакуолизации канальцев и минимальную или незначительную дегенерацию канальцев, которые считались токсикологически значимыми. Доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) через 3 месяца лечения составила 30 мг/кг/сутки, что соответствует 2,9- и 9,5-кратному системному воздействию на организм человека при применении самой высокой рекомендованной дозы (720 мг/сутки), в виде значений AUC и C_{max} соответственно.

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной функции и пре- и постнатального развития при применении препарата Нептимо не проводились.

В ходе исследования эмбриофетальной токсичности у крыс не было выявлено влияния на массу тела плода или возникновения пороков развития, связанных с приемом диметилфумарата матерью. Однако при дозах, токсичных для организма матери, наблюдалось увеличение числа плодов с отклонениями «лишняя доля печени» и «аномальное сращение подвздошных костей». NOAEL в отношении материнской и эмбриофетальной токсичности составила 40 мг/кг/сутки, что соответствует 0,2- и

2,0-кратному системному воздействию на организм человека при самой высокой рекомендованной дозе (720 мг/сутки) в виде значений AUC и $C_{\max}$ соответственно.

Было показано, что диметилфумарат проникает через плацентарную мембрану в кровь плода у крыс.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности препарата Нептимо не проводили. На основании имеющихся данных о том, что эфиры фумаровой кислоты могут активировать клеточные пути, связанные с развитием новообразований почек, нельзя исключить возможность канцерогенного действия экзогенно введенного диметилфумарата на почки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Нептимо 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

Оболочка

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) (30% водная дисперсия)
Тальк
Триэтилцитрат
Титана диоксид (E171)
Симетикон

Нептимо 120 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

Оболочка

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) (30% водная дисперсия)
1 М раствор натрия гидроксида
Тальк
Триэтилцитрат
Титана диоксид (E171)
Симетикон
Индигокармин (E132)

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 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Нептимо 30 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида//алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки для контроля первого вскрытия упаковки.

Нептимо 120 мг, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой

По 15 таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида//алюминиевой фольги. По 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки для контроля первого вскрытия упаковки.

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

Особые требования отсутствуют.

7.1 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Болгария
СОФАРМА АО
Илиенское шоссе 16, София 1220, Болгария
16 Iliensko Shosse Str., Sofia 1220, Bulgaria
Телефон: +359 2 81 34 200
Факс: +359 2 936 02 86
Электронная почта: mail@sopharma.bg

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Софарма Рус»
127030, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Тверской,
ул. Новослободская, д. 31, стр. 4
Телефон: +7 (495) 127 1011
Электронная почта: info@sopharmagroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(012548)-(РГ-RU)

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

Дата первой регистрации: 24 ноября 2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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