

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Диметилфумарат-Bicta (Dimethylfumarate-Vista)

Склад:

діюча речовина: диметилфумарат;

1 капсула з модифікованим вивільненням містить 120 мг або 240 мг диметилфумарату;

допоміжні речовини:

ядро міні-таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

покриття, органічний шар: водна суспензія з ізопропіловим спиртом, яка складається з метакрилатного сополімеру (тип А), ізопропілового спирту, натрію лаурилсульфату, триетилцитрату;

покриття, водний шар: водна суспензія, яка складається з метакрилатного сополімеру (тип А), твіну 80, натрію лаурилсульфату, тальку, симетикону, триетилцитрату, кремнію діоксиду.

Склад твердої желатинової капсули, що містить 25 міні-таблеток: желатин, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), діамантовий синій FCF (Е 133).

Склад чорнил: шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь (Е 1520), амонію гідроксид (Е 527).

Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості:

120 мг: капсула (розмір 0) з білим корпусом та світло-зеленою кришечкою, на корпусі радіально нанесено «DFT 120». Вміст капсули – білі міні-таблетки.

240 мг: капсула (розмір 0) з світло-зеленим корпусом та кришечкою, на корпусі радіально нанесено «DFT 240». Вміст капсули – білі міні-таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі агенти.

Код АТХ L04A X07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм терапевтичної дії диметилфумарату при розсіяному склерозі до кінця не вивчено. У доклінічних дослідженнях було показано, що фармакодинамічна дія диметилфумарату в основному обумовлена активацією транскрипції ядерного фактора (еритроїдного деривату 2 (Nrf2)). Встановлено, що диметилфумарат активує Nrf2-залежні антиоксидантні гени пацієнтів (наприклад, NAD (P) H-дегідрогеназа, хінон 1 [NQO1]). Вплив на імунну систему.

У доклінічних та клінічних дослідженнях диметилфумарат продемонстрував протизапальну та імуномодуючу дію. Також доведено, що диметилфумарат і його основний метаболіт монометилфумарат значно знижують активацію імунних клітин і подальше вивільнення прозапальних цитокінів у відповідь на запальні подразники. У клінічних дослідженнях серед пацієнтів із псоріазом диметилфумарат впливав на фенотип лімфоцитів за рахунок пригнічення профілів прозапальних цитокінів (Т_H1, Т_H17) і зміщувався в бік протизапальної продукції (Т_H2). Диметилфумарат продемонстрував терапевтичну активність на кількох моделях запальних та нейрозапальних пошкоджень. У III фазі дослідження у пацієнтів із розсіяним склерозом після лікування диметилфумаратом спостерігалось зниження середньої кількості

лімфоцитів (у середньому приблизно на 30 % від їх початкового значення протягом першого року з подальшим досягненням плато).

Фармакокінетика.

Фармакокінетику диметилфумарату вивчали у пацієнтів із розсіяним склерозом та у здорових добровольців. Диметилфумарат після прийому внутрішньо піддається швидкому пресистемному гідролізу під дією естераз і перетворюється в основний метаболіт монометилфумарат, який також має фармакологічну активність. У зв'язку з тим, що диметилфумарат не визначається у плазмі крові після перорального прийому, всі фармакокінетичні параметри визначаються для його активного метаболіту монометилфумарату. Фармакокінетичні дані були отримані у суб'єктів з розсіяним склерозом, а також у здорових добровольців.

Абсорбція.

Час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) монометилфумарату становить 2-2,5 години. Оскільки кишковорозчинні тверді капсули препарату Диметилфумарат-Віста містять мікротаблетки, які захищені ентérosолубільним покриттям, всмоктування відбувається тільки після евакуації зі шлунка (зазвичай протягом менше 1 години). Після застосування препарату в дозі 240 мг 2 рази на добу під час вживання їжі середній пік концентрації (C_{max}) у пацієнтів із розсіяним склерозом становив 1,72 мг/л, а загальна площа під кривою (AUC) – 8,02 години×мг/л. Загалом C_{max} та AUC збільшувалися приблизно пропорційно дозі в дослідженому діапазоні доз (від 120 до 360 мг). Прийом пацієнтами із розсіяним склерозом двох доз препарату 240 мг з інтервалом 4 години у рамках прийому препарату 3 рази на добу супроводжувався мінімальною кумуляцією монометилфумарату в крові і не впливав на профіль безпеки препарату (збільшення медіани C_{max} становило 12 % порівняно з прийомом препарату 2 рази на добу (1,72 мг/л і 1,93 мг/л відповідно при дво- і триразовому прийомі)).

Застосування препарату під час вживання їжі не впливає на концентрацію диметилфумарату в крові. Диметилфумарат слід застосовувати під час вживання їжі через кращу переносимість побічних реакцій (припливів або побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту).

Розподіл.

Уявний об'єм розподілу після перорального застосування 240 мг диметилфумарату коливається від 60 до 90 л. Зв'язування монометилфумарату з білками плазми крові людини зазвичай становить від 27 до 40 %.

Біотрансформація.

У людини диметилфумарат інтенсивно метаболізується, причому менше 0,1 % дози виділяється у вигляді незміненого диметилфумарату із сечею. Спочатку він метаболізується естеразами у шлунково-кишковому тракті, крові і тканинах, перш ніж досягне системного кровообігу. Подальший метаболізм відбувається через цикл трикарбонових кислот без участі системи цитохрому P_{450} (CYP). В одному дослідженні із застосуванням дози 240 мг ^{14}C -диметилфумарату було визначено, що глюкоза є його основним метаболітом у плазмі крові людини. Іншими циркулюючими метаболітами є фумарова кислота, лимонна кислота і монометилфумарат. Подальший метаболізм фумарової кислоти відбувається через цикл трикарбонових кислот із вивільненням CO_2 як основного шляху виведення.

Екскреція.

Видихання CO_2 є основним шляхом елімінації диметилфумарату, що становить 60 % дози. Елімінація нирками та з фекаліями є вторинним шляхом елімінації і становить 15,5 % та 0,9 % дози відповідно.

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) монометилфумарату - короткий (приблизно 1 годину) і через 24 години в крові більшості пацієнтів не виявляється. Накопичення незміненого диметилфумарату або монометилфумарату не відбувається при багаторазовому застосуванні диметилфумарату в терапевтичному режимі.

Лінійність.

Концентрація диметилфумарату зростає приблизно пропорційно дозі в діапазоні від 120 до 360 мг як при одноразовому, так і при багаторазовому застосуванні.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Грунтуючись на результатах дисперсійного аналізу (ANOVA), маса тіла є основною коваріатою впливу (за $C_{\max}$ та AUC) у пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом, але не впливає на показники безпеки та ефективності, які оцінювалися у клінічних дослідженнях.

Вік та стать не мали клінічно значимого впливу на фармакокінетику диметилфумарату. Фармакокінетика у пацієнтів віком від 65 років не досліджена.

Діти.

Фармакокінетичний профіль диметилфумарату при прийомі у дозі 240 мг 2 рази на добу оцінювався в невеликому відкритому неконтрольованому дослідженні у пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом віком від 13 до 17 років ($n = 21$). Фармакокінетика диметилфумарату у пацієнтів підліткового віку була такою ж, як у дорослих ($C_{\max}$: $2,00 \pm 1,29$ мг/л; $AUC_{0-12\text{ год}}$: $3,62 \pm 1,16$ години $\times$ мг/л, що відповідає загальній добовій AUC (7,24 години $\times$ мг/л).

Ниркова недостатність

Оскільки виведення нирками є вторинним шляхом виведення диметилфумарату та становить менше 16 % від введеної дози, оцінка фармакокінетики у хворих з нирковою недостатністю не проводилася.

Порушення функції печінки

Оскільки диметилфумарат і монометилфумарат метаболізуються естеразами без участі системи CYP450, оцінка фармакокінетики в осіб із порушеннями функції печінки не проводилася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Диметилфумарат-Віста показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підозрювана або підтверджена прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не проводилося досліджень застосування диметилфумарату в комбінації з протипухлинними або імуносупресивними препаратами, тому при їх одночасному застосуванні слід проявляти обережність. Супутнє короткочасне внутрішньовенне введення кортикостероїдів для профілактики рецидивів розсіяного склерозу в процесі клінічних досліджень диметилфумарату не супроводжувалося клінічно значущим збільшенням частоти розвитку інфекцій.

Одночасне введення неживих вакцин відповідно до національних схем вакцинації може бути розглянуте під час терапії диметилфумаратом. У клінічному дослідженні (брав участь загалом 71 пацієнт із рецидивуючим розсіяним склерозом) у пацієнтів, які отримували 240 мг диметилфумарату 2 рази на добу протягом принаймні 6 місяців ($n = 38$) або неpegільований інтерферон протягом принаймні 3 місяців ($n = 33$), встановлена порівнянна імунна відповідь (визначається як ≥ 2 -кратне підвищення від титру до попереднього щеплення) до анатоксину правця (сенсibiliзуючий антиген) та кон'юговану полісахаридну вакцину проти менінгококу C (неоантиген), тоді як імунна відповідь на різні серотипи некон'югованої 23-валентної пневмококової полісахаридної

вакцини (Т-клітинний незалежний антиген) різнилася в обох групах лікування. Позитивна імунна відповідь, визначена як збільшення рівня титру антитіл до трьох вакцин у 4 рази, була досягнута меншою кількістю пацієнтів в обох групах лікування. Невеликі кількісні відмінності у відповідь на анатоксин правця та полісахарид пневмококового серотипу 3 відзначалися на користь неPEGільованого інтерферону.

Немає клінічних даних щодо безпеки та ефективності введення живих атенуйованих вакцин пацієнтам, які застосовують лікарський засіб Диметилфумарат-Віста. Живі вакцини можуть підвищувати ризик інфекційних захворювань, тому не повинні застосовуватися пацієнтам, які отримують препарат Диметилфумарат-Віста, за винятком випадків, коли потенційна користь вакцинації перевищує ризик її проведення. Під час застосування препарату Диметилфумарат-Віста слід уникати одночасного застосування інших похідних фумарової кислоти (для зовнішнього або системного застосування).

У людини диметилфумарат інтенсивно метаболізується естеразами до того, як він досягає системного кровообігу, подальший метаболізм відбувається через цикл трикарбонових кислот без участі системи цитохрому P₄₅₀ (CYP). У дослідженнях *in vitro* не було виявлено потенційного ризику пригнічення та індукції ферментів системи цитохрому P₄₅₀, так само, як при оцінці впливу Р-глікопротеїну і вивченні зв'язування диметилфумарату та монометилфумарату з білками плазми крові.

У клінічних дослідженнях встановлено, що лікарські засоби, застосовуються для лікування розсіяного склерозу (внутрішньом'язовий інтерферон бета-1a і глатирамеру ацетат), не вступали у взаємодію з диметилфумаратом та не змінювали його фармакокінетичний профіль.

Дані досліджень на здорових добровольцях дозволяють припустити, що припливи, пов'язані з диметилфумаратом, ймовірно, опосередковані простагландином. Прийом ацетилсаліцилової кислоти в дозі 325 мг (або еквіваленту) у лікарській формі без покриття ентросолубільною оболонкою за 30 хвилин до застосування диметилфумарату протягом більше 4 днів не змінював фармакокінетичний профіль диметилфумарату. Потенційні ризики, пов'язані з терапією ацетилсаліциловою кислотою, повинні розглядатися до одночасного застосування з диметилфумаратом у пацієнтів із рецидивуючим ремітуючим розсіяним склерозом. Довготривале (> 4 тижнів) безперервне застосування ацетилсаліцилової кислоти не вивчалось.

Одночасна терапія диметилфумарату з нефротоксичними лікарськими засобами (такими як аміноглікозиди, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби або літій) може збільшити потенціал побічних реакцій з боку нирок та сечовидільної системи (наприклад, протеїнурії, див. розділ «Побічні реакції»).

Споживання помірної кількості алкоголю не впливало на терапевтичну дію диметилфумарату і не було пов'язане зі збільшенням кількості побічних реакцій. Споживання великої кількості міцних алкогольних напоїв (більше 30 % алкоголю за об'ємом) слід уникати протягом години після застосування лікарського засобу Диметилфумарат-Віста, оскільки алкоголь може призвести до збільшення частоти шлунково-кишкових побічних реакцій.

Дослідження *in vitro* можливої індукції ферментів системи цитохрому P₄₅₀ не виявили взаємодії між диметилфумаратом і пероральними контрацептивами. У дослідженні *in vivo* одночасне застосування диметилфумарату з комбінованими оральними контрацептивами (норгестимат і етинілестрадіол) не виявили будь-яких значущих змін в експозиції. Не проводили досліджень взаємодії із пероральними контрацептивами, що містять інші прогестагени; вплив диметилфумарату на їх дію не очікується.

Діти.

Дослідження взаємодій проводилися лише у дорослих.

Особливості застосування.

Кров/лабораторні аналізи.

Зміни окремих показників функції нирок спостерігалися в клінічних дослідженнях у пацієнтів, які приймали диметилфумарат. Клінічне значення цих змін невідоме. Рекомендується проводити оцінку функції нирок (рівня креатиніну, азоту, сечовини крові й загального аналізу сечі) до початку лікування, через 3 та 6 місяців лікування, кожні 6-12 місяців відповідно до клінічних показань.

Застосування диметилфумарату може викликати індуковане лікарськими засобами пошкодження печінки, включаючи підвищення рівня ферментів печінки (≥ 3 верхньої межі норми) і підвищення загального рівня білірубину (≥ 2 верхньої межі норми). Порушення функції печінки може виникати одразу після застосування препарату, через кілька тижнів або пізніше. Зникнення побічних реакцій спостерігалось після припинення лікування диметилфумаратом. Рекомендується проводити оцінку сироваткових амінотрансфераз (наприклад, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)) і рівня загального білірубину до початку лікування диметилфумаратом та під час лікування, згідно з клінічними показаннями.

У пацієнтів, які отримують диметилфумарат, може розвинути тяжка тривала лімфопенія. Вплив диметилфумарату не вивчали у пацієнтів, які на початку застосування препарату мали знижену кількість лімфоцитів, тому при лікуванні цих пацієнтів слід дотримуватися обережності. Перед початком лікування диметилфумаратом слід зробити повний аналіз крові, включаючи кількість лімфоцитів. Якщо встановлено, що кількість лімфоцитів нижче норми, ретельна оцінка можливих причин повинна бути завершена до початку лікування диметилфумаратом.

Після початку терапії кожні 3 місяці повинен проводитися повний аналіз крові, включаючи кількість лімфоцитів.

У пацієнтів із кількістю лімфоцитів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, що триває протягом більше 6 місяців, слід розглянути необхідність переривання застосування лікарського засобу. Співвідношення користь/ризик слід розглянути у контексті інших можливих варіантів терапії з урахуванням клінічних факторів, оцінки лабораторних досліджень. Якщо лікування триває, незважаючи на постійну кількість лімфоцитів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, потрібне ретельне спостереження. Підрахунок числа лімфоцитів слід здійснювати регулярно до нормалізації показника. Після нормалізації кількості лімфоцитів і за відсутності альтернативних варіантів лікування рішення про відновлення лікування диметилфумаратом після припинення лікування повинні ґрунтуватися на клінічній оцінці.

Слід проводити оцінку користь-ризик у пацієнтів з кількістю лімфоцитів $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ протягом більше 6 місяців.

- Для пацієнтів з кількістю лімфоцитів нижче нижньої межі норми (LLN), визначених лабораторно, рекомендується регулярний моніторинг абсолютної кількості лімфоцитів. Слід враховувати додаткові чинники, які можуть додатково збільшити індивідуальний ризик виникнення ПМЛ (див. підрозділ про ПМЛ нижче).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ).

До початку застосування лікарського засобу Диметилфумарат-Віста повинна бути виконана МРТ (зазвичай протягом 3 місяців), яка може використовуватися для зрівняння. Необхідність подальшого проведення МРТ слід розглядати згідно з національними та місцевими рекомендаціями. МРТ можна розглядати як частину посиленого нагляду в пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). У разі клінічної підозри на ПМЛ слід негайно провести МРТ з діагностичною метою.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).

Випадки ПМЛ мали місце при застосуванні диметилфумарату та інших лікарських засобів, що містять фумарат, при тривалій лімфопенії середнього та тяжкого ступеня. ПМЛ – це опортуністична інфекція, викликана вірусом Джона Каннінгема (JCV), яка

може призвести до тяжкої інвалідності або до летального наслідку. ПМЛ може виникати тільки при наявності інфекції JCV. При здійсненні тестування на JCV слід враховувати, що вплив лімфопенії на точність тесту на антитіла до JCV не вивчався у пацієнтів, які приймали диметилфумарат. Негативний тест на антитіла до JCV (при наявності нормальної кількості лімфоцитів) не виключає можливості наявності інфекції JCV надалі. При перших симптомах, що вказують на ПМЛ, застосування лікарського засобу слід припинити і провести відповідні діагностичні дослідження. Симптоми ПМЛ можуть бути схожі на симптоми рецидиву розсіяного склерозу.

Додаткові фактори, які можуть сприяти підвищеному ризику розвитку ПМЛ на тлі лімфопенії:

- тривалість терапії диметилфумаратом. Випадки ПМЛ виникали приблизно через 1-5 років лікування, хоча точний зв'язок з тривалістю лікування невідомий;
- значне зниження кількості CD4+ і особливо CD8+ Т-лімфоцитів, які важливі для імунологічного захисту (див. розділ «Побічні реакції»);
- попередня імуносупресивна або імуномодуюча терапія (див. нижче). Лікарі повинні обстежити своїх пацієнтів, щоб визначити, чи вказують симптоми на неврологічну дисфункцію і, якщо так, чи є ці симптоми типовими для розсіяного склерозу або, можливо, припускають ПМЛ.

При перших ознаках або симптомах, що вказують на ПМЛ, слід утриматися від прийому диметилфумарату і провести відповідні діагностичні дослідження, включаючи визначення ДНК JCV у спинномозковій рідині (СМР) методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Типові симптоми ПМЛ різноманітні, наростають протягом кількох днів або тижнів і включають прогресуючу слабкість в одній стороні тіла або скутість кінцівок, нечіткість зору, зміни у мисленні, порушення пам'яті та орієнтації, що призводить до зміни особистості.

Лікарі повинні бути особливо уважні до симптомів, що вказують на ПМЛ, які пацієнт може не помітити. Пацієнтам також слід рекомендувати інформувати свою сім'ю або доглядачів про своє лікування, оскільки вони можуть помітити симптоми, про які пацієнт не знає. ПМЛ може виникнути тільки при наявності інфекції JCV. Слід враховувати, що вплив лімфопенії на точність тестування на антитіла проти JCV в сироватці крові не вивчали у пацієнтів, які отримували диметилфумарат. Слід також зазначити, що негативний тест на антитіла проти JCV (при наявності нормальної кількості лімфоцитів) не виключає можливості зараження інфекцією JCV.

Якщо у пацієнта розвинулась ПМЛ, прийом диметилфумарату необхідно повністю припинити.

Попереднє лікування імуносупресивними або імуномодуючими препаратами.

Не було проведено досліджень, які оцінюють ефективність і безпеку застосування препарату при зміні терапії з інших лікарських засобів на диметилфумарат. Вплив попередньої імуносупресивної терапії на розвиток ПМЛ у пацієнтів, які отримують диметилфумарат, невідомий. При зміні терапії, що модифікує захворювання, на диметилфумарат слід враховувати $T_{1/2}$ та механізм дії інших препаратів, щоб уникнути адитивного імунного ефекту, в той же час знижуючи ризик реактивації розсіяного склерозу.

Випадки ПМЛ траплялися у пацієнтів, які раніше лікувалися наталезумабом, для яких ПМЛ є встановленим ризиком. Лікарі повинні знати, що випадки ПМЛ, що виникають після недавнього припинення застосування наталезумабу, можуть не мати лімфопенії. Крім того, більшість підтверджених випадків ПМЛ при застосуванні диметилфумарату сталися у пацієнтів з проведеним попереднім імуномодуючим лікуванням. Рекомендується робити повний аналіз крові перед початком терапії диметилфумаратом та регулярно під час лікування.

Лікування диметилфумаратом зазвичай починають відразу ж після припинення лікування інтерфероном або глатирамеру ацетатом.

Тяжка ниркова і печінкова недостатність.

Диметилфумарат не досліджували у пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю, тому слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів.

Захворювання шлунково-кишкового тракту в період вираженого загострення.

Диметилфумарат не досліджували у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в період вираженого загострення, тому слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів.

Припливи.

Під час клінічних досліджень у 34 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, спостерігалися припливи. У більшості випадків інтенсивність припливів оцінювалася як легка або помірно тяжка. З даних досліджень випливає, що припливи, пов'язані з диметилфумаратом, ймовірно, опосередковані простагландином. Короткий курс лікування 75 мг ацетилсаліцилової кислоти без ентеросолюбильного покриття може бути корисний для пацієнтів, які страждають на припливи. У двох дослідженнях на здорових добровольцях частота і вираженість припливів знижувалися протягом періоду лікування. Під час клінічних досліджень у 3 із 2560 пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, спостерігали серйозні симптоми припливів, які були результатом можливої гіперчутливості або анафілактоїдних реакцій. Ці побічні реакції не були небезпечними для життя, але призвели до госпіталізації пацієнтів. Лікарі і пацієнти повинні бути інформовані про можливу причину розвитку у пацієнтів виражених симптомів припливів. Анафілактичні реакції.

Повідомлялося про випадки анафілаксії/анафілактоїдної реакції під час лікування диметилфумаратом у післяреєстраційних спостереженнях. Симптоми можуть включати задишку, гіпоксію, гіпотензію, ангіоневротичний набряк, висипання або кропив'янку. Механізм анафілаксії, викликаної диметилфумаратом, невідомий. Реакції зазвичай виникають після першої дози, але можуть також виникнути в будь-який час у період лікування, вони можуть бути серйозними і небезпечними для життя. Пацієнтам слід припинити застосування диметилфумарату і звернутися за негайною медичною допомогою, якщо вони відчувають ознаки або симптоми анафілаксії, та не відновлювати лікування.

Інфекції.

У III фазі плацебо-контрольованих досліджень було виявлено, що частота випадків інфекцій (60 % порівняно із 58 %) і випадків серйозних інфекцій (2 % порівняно із 2 %) була схожа у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат та плацебо відповідно. Якщо у пацієнта розвинулася серйозна інфекція, слід припинити застосування препарату. Для вирішення питання про відновлення лікування слід оцінити співвідношення користі і ризику для пацієнта. Пацієнти, які застосовують препарат Диметилфумарат-Віста, повинні повідомляти лікаря про симптоми інфекції. Пацієнти із серйозними інфекціями не повинні починати лікування препаратом Диметилфумарат-Віста, поки інфекції не будуть виліковані.

У пацієнтів із кількістю лімфоцитів $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ або $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ не спостерігалось збільшення частоти серйозних інфекцій. Якщо терапія триває при наявності середньої або тяжкої тривалої лімфопенії, не можна виключати ризик розвитку опортуністичної інфекції, включаючи ПМЛ.

Герпес зостер інфекції.

Під час застосування диметилфумарату зафіксовано випадки герпес зостер інфекцій. Більшість випадків були несерйозними, однак повідомлялося про серйозні випадки, включаючи дисемінований герпес зостер, герпес зостер з ураженням очей, оталгію в результаті герпесвірусної інфекції сьомого черепно-мозкового нерва і колінчастого вузла, неврологічні герпесвірусні інфекції, менінгоенцефаліт герпесвірусний,

менінгомієліт герпесовірусний. Ці побічні реакції можуть виникати в будь-який час у період лікування. Необхідно спостерігати за ознаками та симптомами оперізувального герпесу, особливо при наявності лімфоцитопенії у пацієнтів, які приймають диметилфумарат. Якщо виникає оперізувальний герпес, слід призначити відповідне лікування. Необхідно розглянути можливість припинення застосування препарату пацієнтам із серйозними інфекціями до їх закінчення.

Початок лікування.

Лікування препаратом Диметилфумарат-Віста слід починати поступово, щоб зменшити ризик виникнення припливів та побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Синдром Фанконі.

Повідомлялося про випадки синдрому Фанконі при застосуванні диметилфумарату в поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти. Рання діагностика синдрому Фанконі та припинення лікування диметилфумаратом є важливими для запобігання виникненню порушень функції нирок та остеомалачії, оскільки синдром зазвичай є оборотним. Найважливіші ознаки: протеїнурія, глюкозурія (при нормальному рівні цукру в крові), гіперамінокоацидурія та фосфатурія (можливо, одночасно з гіпофосфатемією). Прогресування може включати такі симптоми, як поліурія, полідипсія та слабкість проксимального м'яза. У рідкісних випадках може спостерігатися гіпофосфатемічна остеомалачія з нелокалізованим болем у кістках, підвищеною лужною фосфатазою в сироватці крові та стресовими переломами. Важливо, що синдром Фанконі може виникати без підвищеного рівня креатиніну або низької швидкості клубочкової фільтрації. У разі незрозумілих симптомів слід розглянути синдром Фанконі та провести відповідні обстеження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані про застосування диметилфумарату у вагітних жінок відсутні. У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Диметилфумарат-Віста не рекомендується застосовувати вагітним жінкам, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують відповідну контрацепцію. Препарат можна призначати під час вагітності тільки у разі крайньої необхідності, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Годування груддю.

Невідомо, чи диметилфумарат або його метаболіти потрапляють у материнське молоко, тому не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії препаратом Диметилфумарат-Віста має бути прийнято після ретельної оцінки співвідношення користі для матері та ризику для дитини.

Фертильність.

Немає даних про вплив диметилфумарату на фертильність людини. Дані доклінічних досліджень не дозволяють припустити, що диметилфумарат може бути пов'язаний із підвищеним ризиком зниження фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Диметилфумарат-Віста не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Не проводили жодних досліджень щодо здатності керувати автотранспортом або іншими механізмами, окрім того, в клінічних дослідженнях не було виявлено потенційного впливу диметилфумарату на цю здатність.

Спосіб застосування та дози.

Застосування препарату слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування розсіяного склерозу.

Спосіб застосування.

Для перорального застосування.

Капсулу слід ковтати цілою. Капсулу або її вміст не слід подрібнювати, розділяти, розчиняти, смоктати або жувати, оскільки ентєросолюбильне покриття мікротаблеток запобігає подразненню кишечника.

Дозування.

Початкова доза препарату становить 120 мг 2 рази на добу. Через 7 днів дозу слід збільшити до рекомендованої підтримувальної дози 240 мг 2 рази на добу.

У випадку, якщо пацієнт пропускає прийом дози, подвійну дозу приймати не слід. Пацієнт може прийняти пропущену дозу лише в тому випадку, якщо інтервал між дозами становить 4 години. В іншому випадку пацієнт повинен дочекатися наступної запланованої дози.

Тимчасове зниження дози до 120 мг 2 рази на добу може зменшити ймовірність виникнення припливів і побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту. Протягом 1 місяця слід відновити рекомендовану підтримуючу дозу 240 мг 2 рази на добу. Препарат Диметилфумарат-Віста слід приймати під час вживання їжі. Для тих пацієнтів, які можуть відчувати припливи або побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, прийом диметилфумарату з їжею може поліпшити переносимість.

Спеціальні популяції.

Пацієнти літнього віку.

У клінічних дослідженнях диметилфумарату брало участь обмежене число пацієнтів віком від 55 років. Також у дослідження не було включено достатню кількість пацієнтів віком від 65 років для того, щоб зробити висновки про відмінності в переносимості препарату літніми і молодими пацієнтами. З огляду на механізм дії діючої речовини, з теоретичної точки зору, немає достатніх підстав для зміни дози препарату при застосуванні його літнім пацієнтам.

Ниркова і печінкова недостатність.

Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. Ґрунтуючись на даних клінічних фармакологічних досліджень, коригування дози у цієї категорії пацієнтів не потрібне. Лікування пацієнтів з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю потрібно проводити з обережністю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування диметилфумарату дітям та підліткам віком до 18 років дотепер не встановлені.

На основі доступних на теперішній час даних не можна дати рекомендацій щодо дозування диметилфумарату для дітей та підлітків.

Передозування.

Симптоми. Повідомлялося про випадки передозування диметилфумаратом. Симптоми, описані в цих випадках, відповідали відомому профілю побічних реакцій диметилфумарату.

Лікування. Не існує відомих терапевтичних втручань, спрямованих на посилення елімінації диметилфумарату, не існує відомих антидотів. У разі передозування рекомендується розпочати симптоматичне підтримуюче лікування відповідно до клінічних показань.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки.

У пацієнтів, які отримували лікування диметилфумаратом, найчастіше (у > 10 % пацієнтів) виникали такі побічні реакції, як припливи та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, біль у животі, біль у верхній частині живота). Припливи та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту частіше розвиваються на початку терапії (в основному, протягом першого місяця). У пацієнтів ці симптоми можуть періодично виникати і протягом всього періоду лікування. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до відміни лікування (частота > 1 %) у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, були припливи (3 %) та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (4 %).

У плацебо-контрольованих і неконтрольованих клінічних дослідженнях у цілому 2468 пацієнтів отримували диметилфумарат і спостерігалися протягом періоду до 4 років із загальним впливом, еквівалентним 3588 людино-років. Приблизно 1056 пацієнтів пройшли курс лікування диметилфумаратом тривалістю більше 2 років. Досвід неконтрольованих клінічних випробувань узгоджується з досвідом плацебо-контрольованих клінічних випробувань.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомляли при застосуванні диметилфумарату, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо, представлені в таблиці нижче. Ці дані були отримані з двох основних плацебо-контрольованих подвійних сліпих клінічних випробувань фази 3 з участю 1529 пацієнтів, які отримували диметилфумарат, протягом 24 місяців з загальним впливом 2371 людино-років (див. розділ «Фармакодинаміка»). Частоти, описані в таблиці нижче, засновані на даних 769 пацієнтів, які отримували диметилфумарат 240 мг два рази на добу, і 771 пацієнта, які отримували плацебо. Побічні реакції, які частіше спостерігалися у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, порівняно з плацебо, представлені в таблиці нижче.

Частота виникнення побічних реакцій нижче виражена відповідно до таких категорій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (наявні дані не дають змоги оцінити частоту).

Системно-органный клас MedDRA	Побічна реакція	Частотна категорія
<i>Інфекції та інвазії</i>	гастроентерит	часто
	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) ¹	частота невідома
	герпес зостер ¹	частота невідома
<i>З боку крові і лімфатичної системи</i>	лімфопенія	часто
	лейкопенія	часто
	тромбоцитопенія	нечасто
<i>З боку імунної системи</i>	гіперчутливість	нечасто
	анафілаксія ¹	частота невідома
	задишка ¹	частота невідома
	гіпоксія ¹	частота невідома
	гіпотензія ¹	частота невідома
	ангіоневротичний набряк ¹	частота невідома
<i>З боку нервової системи</i>	відчуття печіння	часто
<i>З боку судин</i>	припливи	дуже часто
	приплив жару	часто
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	діарея	дуже часто
	нудота	дуже часто
	біль у верхній частині живота	дуже часто

	біль у животі	дуже часто
	блювання	часто
	диспепсія	часто
	гастрит	часто
	порушення з боку шлунково-кишкового тракту	часто
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>	підвищення рівня АСТ	часто
	підвищення рівня АЛТ	часто
	лікарське ушкодження печінки ¹	частота невідома
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	свербіж	часто
	висипання	часто
	еритема	часто
	облисіння	часто
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>	протеїнурія	часто
<i>Загальні порушення та реакції у місці введення</i>	відчуття жару	часто
<i>Лабораторні та інструментальні дані</i>	кетонурія	дуже часто
	альбумінурія	часто
	зниження кількості лейкоцитів	часто

¹ Побічні реакції, що були отримані під час післяреєстраційного досвіду.

Опис окремих побічних реакцій.

Припливи.

У процесі досліджень спостерігалось збільшення частоти виникнення епізодів припливів (34 % порівняно з 4 %) і відчуття жару (7 % порівняно з 2 %) відповідно у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Відчуття припливів зазвичай описується як приплив крові або приплив жару, однак може включати в себе інші явища (наприклад, відчуття тепла, почервоніння, свербіж і відчуття печіння). Припливи зазвичай починаються на початку лікування диметилфумаратом (в основному протягом першого місяця), ці явища можуть проявлятися періодично під час терапії. У більшості пацієнтів випадки припливів були легкого або середнього ступеня тяжкості. В цілому, 3 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, припинили лікування через припливи. Частота випадків припливів серйозного ступеня тяжкості, які характеризувалися генералізованою еритемою, висипаннями і/або свербежем, спостерігалася менш ніж у 1 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Частота явищ з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея [14 % порівняно з 10 %], нудота [12 % порівняно з 9 %], біль у верхній частині живота [10 % порівняно з 6 %], біль у животі [9 % порівняно з 4 %], блювання [8 % порівняно з 5 %] і диспепсія [5 % порівняно з 3 %]) була вищою у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, порівняно з плацебо. Явища з боку шлунково-кишкового тракту зазвичай починаються на початку лікування диметилфумаратом (в основному протягом першого місяця) та можуть проявлятися періодично під час терапії. У більшості випадків інтенсивність симптомів з боку шлунково-кишкового тракту відмічалася пацієнтами як легка або помірна. 4 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, припинили лікування через побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту. Частота серйозних побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи гастроентерит і гастрит, спостерігалася в 1 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат.

Функція печінки.

Грунтуючись на даних плацебо-контрольованих досліджень, у більшості пацієнтів підвищення рівня печінкових трансаміназ не перевищувало верхню межу норми більше ніж у 3 рази. Збільшення частоти випадків підвищення рівня печінкових трансаміназ у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат порівняно з плацебо, спостерігалася в основному впродовж перших 6 місяців лікування. Підвищення активності АЛТ і АСТ у 3 і більше разів порівняно з верхньою межею норми зафіксовано відповідно у 5 % і 2 % пацієнтів, які отримували плацебо, і у 6 % і 2 % пацієнтів, які отримували диметилфумарат. Лікування диметилфумаратом через підвищення печінкових трансаміназ припиняли у < 1 % випадків.

Випадків одночасного підвищення активності печінкових трансаміназ у 3 і більше разів та загального білірубіну в 2 і більше разів від верхньої межі норми не спостерігалось. При застосуванні диметилфумарату в післяреєстраційному періоді було зафіксовано збільшення рівня печінкових трансаміназ і лікарське ушкодження печінки (підвищення рівня трансаміназ у 3 рази та супутнє збільшення загального білірубіну в 2 рази), що зникло після припинення лікування.

Інфекції.

Повідомлялося про випадки зараження оперізувальним герпесом при застосуванні диметилфумарату. Протягом тривалого дослідження 1736 хворих із розсіяним склерозом, які отримували лікування диметилфумаратом, приблизно 5 % мали один або декілька випадків оперізувального герпесу, більшість з яких були від тяжких до середньої тяжкості. У більшості хворих, у тому числі й тих, хто переніс серйозну інфекцію оперізувального герпесу, кількість лімфоцитів перевищувала нижню межу норми. Лімфопенія 2-го та 3-го ступеня переважала у хворих з одночасною лімфоцитопенією. У постмаркетингових спостереженнях більшість випадків зараження оперізувальним герпесом були несерйозними та піддавалися лікуванню. Наявні обмежені дані про абсолютне число лімфоцитів (АЧЛ) у пацієнтів з оперізувальним герпесом у постмаркетингових спостереженнях, однак у більшості пацієнтів спостерігалася лімфопенія 2-го ступеня ($< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) або 3-го ступеня ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \times 10^9/\text{л}$).

Лімфопенія.

У плацебо-контрольованих дослідженнях більшість пацієнтів (> 98 %) мали нормальні значення лімфоцитів до початку лікування. Після застосування диметилфумарату спостерігалось зменшення середньої кількості лімфоцитів протягом першого року з подальшим досягненням плато. В середньому кількість лімфоцитів зменшувалася приблизно на 30 % від початкового значення. Середня та медіанна кількість лімфоцитів залишалася в межах норми. Кількість лімфоцитів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалася менше ніж у 1 % пацієнтів, які отримували плацебо, та у 6 % пацієнтів, які застосовували диметилфумарат. Кількість лімфоцитів $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ спостерігалася у 1 пацієнта, який застосовував диметилфумарат, але не спостерігалася у пацієнтів, які приймали плацебо. У клінічних дослідженнях (як контрольованих, так і неконтрольованих) у 9 % пацієнтів кількість лімфоцитів становила $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ і $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ протягом не менше 6 місяців; у 2 % пацієнтів кількість лімфоцитів була $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом не менше 6 місяців; у цій групі в більшості пацієнтів число лімфоцитів залишалось на рівні $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ при продовженні терапії.

ПМЛ виникала при тривалій лімфопенії середнього та тяжкого ступеня. Крім того, в неконтрольованому проспективному постмаркетинговому дослідженні на 48-му тижні лікування диметилфумаратом (n = 185) рівень CD4+ Т-клітин був помірним (кількість від $\geq 0,2 \times 10^9/\text{л}$ до $< 0,4 \times 10^9/\text{л}$) або важким ($< 0,2 \times 10^9/\text{л}$), знижувався до показника у 37 % або у 6 % пацієнтів відповідно, тоді як CD8+ Т-клітини частіше знижувалися до показника у 59 % пацієнтів при кількості $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$ і у 25 % пацієнтів при кількості $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$. *Інфекції, включаючи ПМЛ і опортуністичні інфекції.* Повідомляли про випадки зараження вірусом Джона Каннінгема (JCV), який спричиняє прогресуючу

мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) при застосуванні диметилфумарату (див. розділ «Особливості застосування»). ПМЛ може призвести до летального наслідку або тяжкої інвалідності. В одному з клінічних випробувань у одного пацієнта, який застосовував диметилфумарат, розвинулася ПМЛ на тлі тривалої тяжкої лімфопенії (кількість лімфоцитів переважно $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом 3,5 років) з летальним наслідком. У постмаркетингових умовах ПМЛ також виникала при помірній та легкій лімфопенії (від $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< \text{LLN}$, як визначено в лабораторних стандартах).

У кількох випадках ПМЛ з визначенням субпопуляцій Т-лімфоцитів під час діагностики ПМЛ було виявлено, що кількість CD8^+ Т-клітин зменшилася до $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$, тоді як зниження кількості CD4^+ Т-клітин було різним (у діапазоні від $< 0,05$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) і більше корелювали із загальною вагою лімфопенії (від $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< \text{LLN}$). Отже, у цих пацієнтів було підвищене співвідношення $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$.

Тривалу помірну або тяжку лімфопенію пов'язують зі збільшеним ризиком ПМЛ при застосуванні диметилфумарату, однак ПМЛ також виникає у пацієнтів з легкою лімфопенією. Крім того, більшість випадків ПМЛ у постмаркетингових умовах трапилася у пацієнтів віком від 50 років.

Повідомляли про випадки зараження оперізувальним герпесом при застосуванні диметилфумарату. У тривалому довгостроковому розширеному дослідженні, в якому 1736 пацієнтів із РС отримували диметилфумарат, приблизно у 5 % спостерігалися один або кілька випадків виникнення оперізувального лишая, більшість з яких були легкого або середнього ступеня тяжкості. У більшості суб'єктів, включаючи тих, хто переніс серйозну інфекцію оперізувального герпесу, кількість лімфоцитів перевищувала нижню межу норми. У більшості пацієнтів з однаковою кількістю лімфоцитів нижче LLN лімфопенія оцінювалася як помірна або тяжка. У постмаркетингових умовах більшість випадків інфекції оперізувального герпесу не були серйозними і їх виліковували. Обмежені дані доступні по ALC у пацієнтів з інфекцією оперізувального герпесу у постмаркетингових умовах. Однак, згідно з повідомленнями, у більшості пацієнтів спостерігалася помірна (від $< 0,8 \times 10^9/\text{л}$ до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) або важка (від $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,2 \times 10^9/\text{л}$) лімфопенія (див. розділ «Особливості застосування»).

Відхилення лабораторних показників

У плацебо-контрольованих дослідженнях показники сечових кетонів (1+ або вище) були вищі у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат (45 %), порівняно з плацебо (10 %). Не спостерігалася ніяких несприятливих клінічних наслідків даного явища. Рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D знизився у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, порівняно з плацебо (медіана відсоткового зниження порівняно з початковим рівнем через 2 роки становила 25 % порівняно з 15 % відповідно) та рівні гормону парацитоподібної залози збільшилися у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, порівняно з плацебо (середній відсоток збільшення від початкового рівня через 2 роки склав 29 % проти 15 % відповідно). Середні значення для обох параметрів залишилися в межах норми. Впродовж перших 2 місяців терапії спостерігалася тимчасове збільшення середньої кількості еозинофілів.

Діти.

Безпека застосування диметилфумарату дітям із розсіяним склерозом віком до 18 років не встановлена. У невеликому відкритому 24-тижневому неконтрольованому дослідженні у педіатричних пацієнтів із розсіяним склерозом віком від 13 до 17 років (120 мг 2 рази на добу протягом 7 днів, а потім 240 мг 2 рази на добу до кінця лікування; популяція для оцінки безпеки $n = 22$) з подальшим 96-тижневим продовженням дослідження (240 мг 2 рази на добу; популяція для оцінки безпеки $n = 20$), профіль безпеки виявився аналогічним тому, який спостерігався у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик препарату. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через систему про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 2 блістери в картонній пачці (для дозування 120 мг).

По 10 капсул у блістері, по 6 блістерів в картонній пачці (для дозування 240 мг).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Сінтон Чилі Лтда.

Сінтон Хіспанія, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження їх діяльності.

Ель Кастаньйо № 145, Лампа, Сантьяго, 0000, Чилі.

Вул. К/Кастелло, п°1, Сант Бої де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.