

## Состав и форма выпуска

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, непрозрачные, размер №0, со светло-зелеными крышечкой и корпусом, с маркировкой чернилами черного цвета "\\\"BG-12 240 mg\\\" на корпусе капсулы; содержимое капсулы - микротаблетки белого или почти белого цвета.

В 1 капсуле содержится 240 мг диметилфумарата.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 106.7 мг, кроскармеллоза натрия - 18.5 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.2 мг, магния стеарат - 1.8 мг, триэтилцитрат - 9.5 мг, метакриловый кислоты-метилметакрилата сополимер (1:1) - 6.78 мг, дисперсия 30% метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] - 39.87 мг, симетикон - 0.2 мг, натрия лаурилсульфат - 0.3 мг, полисорбат 80 - 0.95 мг, тальк (микронизированный) - 17.1 мг.

*Состав оболочки капсулы:* корпус: желатин - 56.11 мг, титана диоксид (E172) - 1.38 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.09 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF (E133) - 0.01 мг; крышечка - желатин - 37.41 мг, титана диоксид (E171) - 0.92 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 0.06 мг, краситель бриллиантовый голубой FCF (E133) - 0.01 мг.

*Состав чернил черных (маркировка капсулы):* шеллак - 24-27% (в/в), калия гидроксид - 0.05-0.1% (в/в), краситель железа оксид черный (E172) - 24-28% (в/в).

## Фармакологическое действие

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 NfO-зависимые антиоксидантные гены пациентов (например, NAD(P)H дегидрогеназа, хипон 1; [NQO1]).

### *Влияние на иммунную систему*

Диметилфумарат оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Также показано, что 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 (Tn1, Tn17), и повышения

продукции противовоспалительных цитокинов (Тн2). Терапевтическая активность диметилфумарата подтверждена при моделировании воспаления и нейровоспалительной травмы. Течение первого года применение диметилфумарата может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови, в среднем на 30% от исходного значения, с последующей его стабилизацией.

#### *Влияние на сердечно-сосудистую систему*

Однократный прием диметилфумарата в дозе 240 мг или 360 мг не изменяет продолжительность интервала QTc.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетику диметилфумарата изучали у пациентов с рассеянным склерозом и здоровых добровольцев. 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 препарата Текфидера внутрь, все фармакокинетические параметры определяются для его активного метаболита, монометилфумарата.

#### Всасывание

Время достижения максимальной концентрации монометилфумарата (Тmax) составляет от 2 до 2,5 часов. Так как кишечнорастворимые капсулы препарата Текфидера содержат микротаблетки, 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 (Сmax) составляет 1.72 мг/л, а общая экспозиция, площадь под кривой «концентрация-время», (AUC) - 8.02 чаемг/л. В целом, Сmax 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 трех-разового приема препарата в сутки сопровождается минимальной кумуляцией монометилфумарата в крови и не оказывает влияние на профиль безопасности препарата (увеличение медианы Сmax 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

#### Распределение

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

## Метаболизм

У человека метаболизм диметилфумарата в значительной мере происходит под воздействием эстераз ЖКТ, крови и тканей организма; менее 0.1 % диметилфумарата выводится в неизмененном 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<sub>2</sub> с дыханием является основным путем выведения.

## Выведение

Выдыхание CO<sub>2</sub> является основным путем выведения диметилфумарата; с дыханием выводится примерно 60% принятой дозы препарата. Выведение препарата почками и кишечником являются вторичными путями элиминации, и составляют 15.5% и 0.9% введенной дозы препарата, соответственно.

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) монометилфумарата - короткий (примерно 1 час), и через 24 часа в крови большинства пациентов не обнаруживается монометилфумарат. При многократном приеме диметилфумарата в терапевтических дозах не наблюдается кумуляции исходного препарата или монометилфумарата.

## **Показания к применению**

- лечение взрослых пациентов с рецидивирующим ремитирующим рассеянным склерозом (важная информация о популяциях пациентов, для которых установлена эффективность препарата, изложена в разделе "\\\"Фармакодинамика\\\"").

## **Режим дозирования**

Для приема внутрь.

Применение препарата необходимо начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении данного заболевания.

Капсулы или их содержимое не следует измельчать, делить, растворять, сосать, жевать, т.к. кишечнорастворимая оболочка микротаблеток, находящихся внутри капсул, препятствует раздражающему воздействию на слизистую оболочку ЖКТ.

Начальная доза составляет 120 мг 2 раза/сут. Через 7 дней дозу рекомендуется увеличить до 240 мг 2 раза/сут.

При возникновении нежелательных реакций со стороны ЖКТ или эпизодов «приливов» крови дозу препарата можно кратковременно снизить до 120 мг 2 раза/сут. В течение 1 мес рекомендуется возобновить прием препарата Текфидера в дозе 240 мг 2 раза/сут.

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

#### *Особенности применения у отдельных групп пациентов*

##### *Пожилые пациенты*

В клинических исследованиях препарата Текфидера 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 судить о различиях в переносимости препарата пожилыми и молодыми пациентами. Учитывая механизм действия активного вещества, с теоретической точки зрения, нет достаточных оснований для изменения дозы препарата при лечении пожилых пациентов.

##### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность применения препарата Текфидера у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет не установлены в связи с отсутствием данных. Нет данных о лечении препаратом Текфидера рассеянного склероза у детей младше 10 лет.

##### *Применение у пациентов с нарушениями функций почек и/или печени*

Специальных исследований препарата Текфидера у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилось. По данным клинико-фармакологических исследований изменение дозы препарата у данной категории пациентов не требуется. Лечение пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью нужно проводить с осторожностью.

## **Побочное действие**

У пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, наиболее часто (у  $\geq 10\%$  пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как \\\\"приливы\\\\" крови и НЛР со стороны ЖКТ (в т.ч., 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 препарата Текфидера (у  $>1\%$  пациентов) были \\\\"приливы\\\\" крови (3%) и НЛР со стороны ЖКТ (4%).

НЛР представлены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и классификацией ВОЗ по частоте встречаемости: очень часто -  $\geq 1/10$  ( $>10\%$ ); часто - от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$  (от  $\geq 1\%$  до  $<10\%$ ); нечасто - от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$  (от  $\geq 0.1\%$  до  $<1\%$ ); редко - от  $\geq 1/10\,000$  до  $<1/1000$  (от  $\geq 0.01\%$  до  $<0.1\%$ ); очень редко -  $<1/10\,000$  ( $<0.01\%$ ); частота неизвестна - не может быть оценена по имеющимся данным.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто - гастроэнтерит.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* часто - лейкопения, лимфопения

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность.

*Со стороны нервной системы:* часто - ощущение жжения.

*Со стороны сосудов:* очень часто - \\\\"приливы\\\\" крови; часто - ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением.

*Со стороны ЖКТ:* очень часто - диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота, боль в животе; часто - рвота, диспепсия, гастрит, желудочно-кишечное расстройство.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - зуд, сыпь, эритема.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - протеинурия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто - ощущение жара.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто - кетонурия; часто - альбуминурия, повышение активности АСТ, АЛТ, лейкопения.

#### *Дополнительная информация*

##### *\\\\"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 препарат Текфидера, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В большинстве случаев интенсивность \\\\"приливов\\\\" отмечалась пациентами как слабо или умеренно выраженная. Случаи тяжелого течения \\\\"приливов\\\\" , которые проявлялись распространенной эритемой, кожной сыпью и/или зудом кожи, наблюдались менее чем у 1% пациентов, принимавших препарат Текфидера.

##### *НЛР со стороны ЖКТ*

У пациентов, получающих препарат Текфидера, 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. Тяжелые НЛР со стороны ЖКТ. в т.ч., гастроэнтерит и гастрит, наблюдались в 1% случаев у пациентов, принимавших препарат Текфидера.

##### *Активность \\\\"печеночных\\\\" трансаминаз*

В ходе плацебо-контролируемых исследований наблюдались случаи повышения активности  $\text{ALT}$  трансаминаз. У большинства пациентов активность  $\text{ALT}$  трансаминаз не превышала верхние границы нормы (ВГН) данных показателей более чем в 3 раза. Повышение активности  $\text{ALT}$  трансаминаз у пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, наблюдалось преимущественно в течение первых 6 мес терапии. Повышение активности  $\text{ALT}$  и  $\text{AST}$  в 3 и более раз от ВГН отмечены, соответственно, у 5% и 2% пациентов, получавших плацебо, и у 6% и 2% пациентов, получавших препарат Текфидера. Случаев одновременного повышения активности  $\text{ALT}$  трансаминаз в 3 и более раз и общего билирубина в 2 и более раз от ВГН не наблюдалось. Повышение активности  $\text{ALT}$  трансаминаз послужило причиной отмены терапии менее чем у 1% пациентов как в группе пациентов, принимавших препарат Текфидера, так и плацебо.

#### *НЛР со стороны почек и мочевыводящих путей*

Протеинурия наблюдалась чаще у пациентов, принимавших препарат Текфидера (9%) по сравнению с плацебо (7%). Общая частота НЛР со стороны почек и мочевыводящих путей не отличалась у пациентов, получавших препарат Текфидера или плацебо. Случаев тяжелой почечной недостаточности не зарегистрировано. Доля пациентов с протеинурией ( $\geq 1+$  и выше) была сопоставима на фоне применения препарата Текфидера (43%) и плацебо (40%). Как правило, выраженность протеинурии не нарастала. По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших препарат Текфидера, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) повышалась, в т.ч. у пациентов, у которых протеинурия составляла  $\geq 1+$  при 2 последовательных исследованиях.

#### *НЛР со стороны крови и лимфатической системы*

У большинства пациентов ( $>98\%$ ) не было выявлено отклонений общего числа лимфоцитов в крови до применения препарата Текфидера 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 препарат Текфидера. Количество лимфоцитов  $<0.2 \times 10^9/\text{л}$  отмечено у 1 пациента, принимавшего препарат Текфидера, но не наблюдалось в группе плацебо. В клинических исследованиях, как контролируемых, так и неконтролируемых, у 2% пациентов снизилось число лимфоцитов до значений  $<0.5 \times 10^9/\text{л}$  на период длительностью не менее 6 мес. У большинства из этих пациентов снижение числа лимфоцитов оставалось на том же уровне при продолжении терапии. У пациентов, принимавших препарат Текфидера или плацебо, частота инфекционных заболеваний не отличалась, и составляла, соответственно, 60% и 58%, в т.ч. и тяжелых 2% и 2%. Не наблюдалось более частого развития инфекционных заболеваний, в т.ч. серьезных, у пациентов с количеством лимфоцитов  $<0.8 \times 10^9/\text{л}$  или  $<0.5 \times 10^9/\text{л}$ . Отмечен случай прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии на фоне выраженной и длительной лимфопении. В первые 2 мес терапии у пациентов отмечалась транзиторная эозинофилия.

### *Другие изменения лабораторных показателей*

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, которые получали препарат Текфидера, кетонурия (1+ и выше) определялись чаще (45%), чем в группе плацебо (10%). Клиническая значимость данного наблюдения не определена.

Концентрация 1,25-дигидроксивитамина D в крови снижалась у пациентов, принимавших препарат Текфидера 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.

## **Противопоказания к применению**

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата;
- детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных).

*С осторожностью*

У пациентов:

- с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови ( $<0.5 \times 10^9/\text{л}$ );
- с тяжелыми нарушениями функции почек (КК  $<30$  мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) или печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных);
- с заболеваниями ЖКТ при беременности и в период грудного вскармливания (в связи с ограниченными данными-см. \\\"Применение при беременности и в период грудного вскармливания\\\"");
- при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов.

## **Условия хранения**

Препарат следует хранить в производственной упаковке, в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности**

3 года.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.