

UA/21182/01/01
вип 27.02.2020⁵⁶

Штрихкод
Диметилфумарат Аккорд
120 та 240 мг
Аккорд
10 7472 1 6034738
Польська

Аккорд

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг
Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг
диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Положенська Ірина А

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі б).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Sto... ..

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять **ефіри фумарової кислоти** (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,
- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі **антибіотики** (що використовуються для лікування інфекцій), **сечогінні таблетки** (діуретики), **деякі види знеболювальних** (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять **літій**,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Толоженко Анна А

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколюйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмокчуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, **негайно зверніться до лікаря**. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу**.

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Тетяна Сергіївна Гриняк

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'янкою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.

- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Ласотевско Грима Д

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,

- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

У випадку появи небажаного явища, у тому числі відмінного від зазначених у цьому листку-вкладиші, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо у Департамент моніторингу небажаних явищ лікарських засобів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів

Ал. Єрусалим 181С

Польща-02 222 м. Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Диметилфумарат Аккорд

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Доміжні речовини

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрочастинчаста, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Склад чорнила чорного: шелак (E 904), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест, 6-ий поверх,

08039, Барселона,

Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладник був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Положенська Анна Д

Чеська

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг
Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг
 диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд *Генерал* *Г*

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять ефіри фумарової кислоти (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,

Положенський Тренка Д.

- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі антибіотики (що використовуються для лікування інфекцій), сечогінні таблетки (діуретики), деякі види знеболювальних (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять літій,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Тогожесенто Фірма

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколюйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмоктуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, **негайно зверніться до лікаря**. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу**.

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Людмила Савченко *Григорій С.*

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'янкою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.
- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Александрова Треня

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,
- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про них лікаря, фармацевта або медсестру. Так само робіть у випадку будь-яких побічних реакцій, не зазначених у цьому вкладаші. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо у

Державний інститут з контролю за лікарськими засобами

<http://www.sukl.gov.cz/nezadousi-ucinkly>

вул. Шробарова, буд. 49/48,

100 00 Прага 10,

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Завдяки повідомленню про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки використання лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Диметилфумарат Аккорд

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Головний лікар *Гречко* *Д*

Склад чорнила чорного: шелак (Е 904), заліза оксид чорний (Е 172), калію гідроксид (Е 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест, 6-ий поверх,

08039, Барселона,

Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Анна Желскеа Франко

Словацька

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг
Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг
 диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Налогове відомство

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі б).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять ефіри фумарової кислоти (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,

Головне бюро Према Д

- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі антибіотики (що використовуються для лікування інфекцій), сечогінні таблетки (діуретики), деякі види знеболювальних (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять літій,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Жоложевецько *Григор* *Д*

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколуйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмоктуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, **негайно зверніться до лікаря**. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу**.

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Голоженко Ірина І.

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'янкою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.
- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Того жасеко Гримо Д

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,
- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Це також стосується будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації.

Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо у Департамент моніторингу Державного інституту з контролю за лікарськими засобами

вул. Кветна, 11

SK-82508, м. Братислава

Тел.: +421 2 507 01 206

Ел. пошта: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Форма для повідомлення про підозру на побічний ефект на веб-сайті: www.sukl.sk у розділі «Безпека лікарських засобів/Повідомлення про підозру на побічний ефект».

Форма для електронного подання повідомлень: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти отримати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Диметилфумарат Аккорд

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Положевіко Греша Д

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Склад чорнила чорного: шелак (E 904), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6-ий поверх,

08039 Барселона,

Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

10 7472 1 6034738

(6034738) Date : 19/04/2025, 28/04/2025

6034738

Положе еико Фресе А

Штрихкод
 BBBC3713 GRP-007
 GR01 1748 0 9015741
 Диметилфумарат Аккорд
 120 та 240 мг
 Аккорд
 Польська

Аккорд

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину **диметилфумарат**.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (**sclerosis multiplex, РС**) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Положенсько Тереса Д

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Положеєвко Грешко Д

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять **ефіри фумарової кислоти (фумарати)**, що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,
- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі **антибіотики** (що використовуються для лікування інфекцій), **сечогінні таблетки (діуретики)**, **деякі види знеболювальних** (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять **літій**,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Наложено *Зрештою* *Д*

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколуйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмоктуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, негайно зверніться до лікаря. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу.**

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Головне лікар *Григорів С*

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'янкою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.
- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Головковська Ірина І

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,
- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

У випадку появи небажаного явища, у тому числі відмінного від зазначених у цьому листку-вкладиші, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо у Департамент моніторингу небажаних явищ лікарських засобів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів

Ал. Єрусалим 181С

Польща-02 222 м. Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Інтернет-сторінка:

<https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Диметилфумарат Аккорд

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Головний лікар *Григорій Д*

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрочастинчаста, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Склад чорнила чорного: шелак (E 904), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест, 6-ий поверх,

08039, Барселона,

Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Головний лікар *Грегор Д.*

Чеська

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта**Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг
Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг
диметилфумарат**

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують**Що таке Диметилфумарат Аккорд**

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

Головне лікарсько-фармацевтичне підприємство

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять ефіри фумарової кислоти (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,

Толомесако Френс Д

- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі антибіотики (що використовуються для лікування інфекцій), сечогінні таблетки (діуретики), деякі види знеболювальних (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять літій,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Доможевско Фрема Д

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколюйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмокчуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, **негайно зверніться до лікаря**. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу**.

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Новоїска Фарма

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'яркою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.
- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Головний лікар *Григорів*

Склад чорнила чорного: шелак (Е 904), заліза оксид чорний (Е 172), калію гідроксид (Е 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест, 6-ий поверх,

08039, Барселона,

Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Stojanek Vesko *Trina J*

Словацька

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг
Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг
 диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Положешико Грима Д

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6).
- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять ефіри фумарової кислоти (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,

Головне бюро Зриня Д

- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі антибіотики (що використовуються для лікування інфекцій), сечогінні таблетки (діуретики), деякі види знеболювальних (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять літій,
- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Доложескико Френко Д

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколуйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмоктуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Диметилфумарат Аккорд приймайте під час їжі – це може зменшити частоту деяких дуже поширених побічних ефектів (див. розділ 4).

Якщо ви приймете більше Диметилфумарат Аккорд, ніж потрібно

Якщо ви прийняли більше капсул, негайно зверніться до лікаря. У вас можуть з'явитися побічні ефекти, подібні до тих, що перелічені в розділі 4 нижче.

Якщо ви забули прийняти Диметилфумарат Аккорд

Якщо ви забули прийняти або пропустили дозу, **не приймайте подвійну дозу.**

Пропущену дозу можна прийняти, якщо до наступної дози залишається щонайменше 4 години. В іншому разі зачекайте до наступної запланованої дози.

Якщо у вас виникнуть додаткові питання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, цей засіб може спричинити побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Серйозні побічні реакції

Диметилфумарат Аккорд може знижувати кількість лімфоцитів (тип білих кров'яних клітин). Низький рівень лейкоцитів може призвести до підвищеного ризику інфекцій, включаючи рідкісну інфекцію мозку, яка називається прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (ПМЛ). ПМЛ може призвести до тяжкої інвалідності або смерті. ПМЛ може виникнути після 1-5 років лікування, тому ваш лікар повинен продовжувати контролювати ваші лейкоцити під час лікування, а ви повинні продовжувати стежити за будь-якими можливими симптомами ПМЛ, як описано нижче. Ризик розвитку ПМЛ може бути вищим, якщо ви раніше приймали ліки, що послаблюють імунну систему вашого організму.

Симптоми ПМЛ можуть нагадувати рецидив розсіяного склерозу. Симптоми можуть включати нову або погіршену слабкість з одного боку тіла, незграбність, порушення зору, мислення або пам'яті, сплутаність свідомості, зміни особистості чи проблеми з мовленням та спілкуванням, що тривають більше кількох днів. Тому дуже важливо якомога швидше звернутися до лікаря, якщо ви вважаєте, що перебіг вашого розсіяного склерозу погіршується, або якщо ви помітили будь-які нові симптоми під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд. Також повідомте свого партнера або опікунів про ваше лікування. У вас можуть виникнути симптоми, яких ви не помічаєте.

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас виникне будь-який із цих симптомів.

Серйозні алергічні реакції

Частоту серйозних алергічних реакцій неможливо оцінити на основі наявних даних (невідомо).

Ноломевекс Фрмк Д

Почервоніння обличчя або тіла є дуже поширеним побічним ефектом. Однак, якщо почервоніння супроводжується червоним висипом або кропив'янкою, а також з'являються такі симптоми, як:

- набряк обличчя, губ, рота або язика (ангіоневротичний набряк),
- хрипи, утруднене дихання або задишка (диспное, гіпоксія),
- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.
- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Домінік Сімо *Гримо Д*

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,
- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Це також стосується будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації.

Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо у Департамент моніторингу Державного інституту з контролю за лікарськими засобами

вул. Кветна, 11

SK-82508, м. Братислава

Тел.: +421 2 507 01 206

Ел. пошта: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Форма для повідомлення про підозру на побічний ефект на веб-сайті: www.sukl.sk у розділі «Безпека лікарських засобів/Повідомлення про підозру на побічний ефект».

Форма для електронного подання повідомлень: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти отримати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація**Що містить Диметилфумарат Аккорд**

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Таломасек *Греко* *Д*

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Склад чорнила чорного: шелак (E 904), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6-ий поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

Фармадокс Хелскер Лімітед
KW20A Кордін Індастріал Парк,
м. Паола PLA 3000, Мальта

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий: 03/2025.

Детальну інформацію про цей лікарський засіб можна знайти на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

BBBC3713

GRP-007

GR01 1748 0 9015741

Stolovec

Stolovec

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнта

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг **Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг** диметилфумарат

Перш ніж почати приймати цей лікарський засіб, уважно прочитайте всю письмову інформацію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю письмову інформацію. Вам може знадобитися прочитати її знову.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.
- Цей лікарський засіб призначений тільки вам. Не передавайте його іншим особам. Він може їм зашкодити, навіть якщо у них такі самі симптоми захворювання, як у вас.
- Якщо у вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується також будь-яких побічних ефектів, не зазначених у цій письмовій інформації. Див. розділ 4.

Що міститься в цій інструкції:

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд
3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Диметилфумарат Аккорд і для чого його застосовують

Що таке Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд – це лікарський засіб, що містить діючу речовину диметилфумарат.

Для чого застосовують Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд застосовують для лікування рецидивуючо-ремітуючого розсіяного склерозу (sclerosis multiplex, РС) у пацієнтів віком від 13 років.

Розсіяний склероз – це хронічне захворювання, що уражає центральну нервову систему (ЦНС), включаючи головний та спинний мозок. Рецидивуючо-ремітуючий розсіяний склероз характеризується повторюваними нападами (рецидивами) симптомів, пов'язаних з нервовою системою. Симптоми у різних пацієнтів відрізняються, але типовими є труднощі з ходьбою, відчуття втрати рівноваги та погіршення зору (наприклад, розмитість або диплопія). Ці симптоми можуть повністю зникати після рецидиву, проте деякі порушення можуть зберігатися.

Як діє Диметилфумарат Аккорд

Диметилфумарат Аккорд, ймовірно, діє шляхом запобігання ушкодженню головного та спинного мозку імунною системою організму. Таким чином він може допомогти відтермінувати подальше погіршення перебігу розсіяного склерозу.

2. Що потрібно знати перед прийомом Диметилфумарат Аккорд

Не приймайте Диметилфумарат Аккорд

- якщо у вас алергія на диметилфумарат або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічені у розділі 6).

Ноломасеко Ірина ДР

- якщо у вас існує підозра на рідкісне інфекційне захворювання головного мозку, а саме прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) або якщо ПМЛ у вас підтверджено.

Застереження та запобіжні заходи

Диметилфумарат Аккорд може впливати на кількість лейкоцитів у крові, нирки та печінку. Перш ніж почати приймати Диметилфумарат Аккорд, ваш лікар проведе аналіз крові для перевірки кількості лейкоцитів і перевірить функцію нирок та печінки. Ваш лікар регулярно проводитиме ці аналізи під час вашого лікування. Якщо кількість лейкоцитів у вашій крові знизиться під час лікування, ваш лікар може розглянути можливість проведення додаткових аналізів або припинити лікування.

Повідомте свого лікаря перед тим, як приймати Диметилфумарат Аккорд, якщо у вас є:

- тяжке захворювання нирок,
- тяжке захворювання печінки,
- захворювання шлунка або кишківника,
- серйозна інфекція (наприклад, пневмонія).

Під час лікування Диметилфумарат Аккорд може виникнути оперізувальний лишай (herpes zoster). У деяких випадках виникали серйозні ускладнення. Якщо ви підозрюєте наявність будь-яких симптомів оперізувального лишая, негайно повідомте про це свого лікаря.

Якщо ви вважаєте, що перебіг розсіяного склерозу погіршується (наприклад, слабкість або погіршення зору), або якщо помітили будь-які нові симптоми, негайно зверніться до лікаря, оскільки це можуть бути симптоми рідкісного інфекційного захворювання головного мозку, а саме прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). ПМЛ – це серйозне захворювання, яке може призвести до тяжкої інвалідності або смерті.

Для лікарського засобу, який містить диметилфумарат, що застосовується для лікування псоріазу у поєднанні з іншими ефірами фумарової кислоти, повідомлялося про рідкісне, але серйозне порушення функції нирок (синдром Фанконі). Якщо ви помітили частіше сечовипускання, відчуваєте сильну спрагу і п'єте більше, ніж зазвичай, відчуваєте м'язову слабкість, маєте перелом кісток або біль, якомога швидше повідомте свого лікаря, щоб він міг провести більш ретельне обстеження.

Діти та підлітки

Зазначені вище застереження та запобіжні заходи також стосуються дітей. Диметилфумарат Аккорд можна застосовувати дітям та підліткам віком від 10 років. Дані щодо застосування у дітей віком до 10 років відсутні.

Інші лікарські засоби та Диметилфумарат Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви зараз приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, зокрема, зокрема:

- ліки, що містять ефіри фумарової кислоти (фумарати), що використовуються для лікування псоріазу,
- ліки, що впливають на імунну систему організму, включаючи хіміотерапію, імуносупресори та інші ліки, що використовуються для лікування розсіяного склерозу,
- ліки, що впливають на нирки, включаючи деякі антибіотики (що використовуються для лікування інфекцій), сечогінні таблетки (діуретики), деякі види знеболювальних (наприклад, ібупрофен та інші подібні протизапальні засоби, включаючи безрецептурні) та ліки, що містять літій,

Головний лікар *Тренка*

- під час застосування Диметилфумарат Аккорд разом із деякими вакцинами (живі вакцини) можливе інфікування, тому цього слід уникати. Лікар проконсультує щодо застосування інших (неживих) вакцин.

Диметилфумарат Аккорд та алкоголь

Уникайте вживання великих доз (понад 50 мл) міцного алкоголю (із вмістом алкоголю понад 30 об.%, наприклад, міцних спиртних напоїв) протягом однієї години після прийому Диметилфумарат Аккорд, оскільки алкоголь може впливати на дію препарату. Можливе виникнення запалення шлунка (гастриту), особливо у людей зі схильністю до нього.

Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, підозрюєте вагітність або плануєте завагітніти, порадьтеся з лікарем або фармацевтом перед початком прийому цього лікарського засобу.

Вагітність

Наявна обмежена кількість інформації щодо дії цього засобу на ненароджену дитину, якщо приймати його під час вагітності. Під час вагітності не приймайте Диметилфумарат Аккорд, якщо ви не обговорили це з лікарем і він не визначив, що цей лікарський засіб обов'язковий для вас.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає активна речовина засобу Диметилфумарат Аккорд у грудне молоко. Диметилфумарат Аккорд не слід застосовувати під час грудного вигодовування. Лікар допоможе вирішити, чи припинити грудне вигодовування, чи припинити прийом засобу, з урахуванням користі для дитини та для вас.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Вплив Диметилфумарат Аккорд на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами невідомий. Не очікується, що Диметилфумарат Аккорд впливатиме на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Диметилфумарат Аккорд містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у капсулі, тобто фактично він є безнатрієвим.

3. Як приймати Диметилфумарат Аккорд

Завжди приймайте цей лікарський засіб так, як вам призначив лікар. Якщо ви не впевнені, зверніться до лікаря.

Початкова доза: 120 мг двічі на добу.

Приймайте цю початкову дозу протягом перших 7 днів, потім перейдіть на звичайну дозу.

Звичайна доза: 240 мг двічі на добу.

Диметилфумарат Аккорд призначений для перорального застосування.

Капсулу ковтайте цілою, запиваючи водою. Не розколуйте, не подрібнюйте, не розчиняйте, не розсмоктуйте та не розжовуйте капсулу, оскільки це може посилити деякі побічні ефекти.

Ю. С. Савченко *Григорій*

- запаморочення або втрата свідомості (гіпотензія),

це може бути серйозною алергічною реакцією (анафілаксія).

Припиніть прийом засобу та негайно зверніться до лікаря.

Інші побічні ефекти

Дуже часті (можуть вражати більше ніж 1 з 10 осіб)

- почервоніння обличчя або тіла, відчуття тепла, печіння чи свербіж (припливи),
- рідкі випорожнення (діарея),
- нудота,
- біль у шлунку або спазми у шлунку.

Прийом із їжею може зменшити ці побічні ефекти.

Під час прийому засобу Диметилфумарат Аккорд в аналізах сечі дуже часто виявляють речовини, які називаються кетонами, що природним чином виробляються в організмі.

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про те, як лікувати ці побічні ефекти. Ваш лікар може зменшити вашу дозу. Не зменшуйте дозу, якщо ваш лікар не призначив вам цього.

Часті (можуть вражати до 1 з 10 осіб)

- запалення слизової оболонки кишківника (гастроентерит),
- нудота (блювота),
- нетравлення шлунка (диспепсія),
- запалення слизової оболонки шлунка (гастрит),
- нетравлення шлунка,
- відчуття печіння,
- припливи, відчуття жару,
- свербіж шкіри (прурит),
- висип,
- рожеві або червоні плями на шкірі (еритема),
- випадіння волосся (алопеція).

Побічні ефекти, які можуть проявитися в аналізах крові або сечі

- низький рівень лейкоцитів (лімфопенія, лейкопенія) у крові. Зниження кількості лейкоцитів означає, що ваш організм менш здатний боротися з інфекцією. Якщо у вас серйозна інфекція (наприклад, пневмонія), негайно повідомте свого лікаря.

- білки (альбумін) у сечі,
- підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у крові.

Нечасті (можуть вражати до 1 зі 100 осіб)

- алергічні реакції (гіперчутливість),
- зниження кількості тромбоцитів крові.

Рідко (можуть вражати до 1 з 1000 осіб)

- запалення печінки та підвищений рівень печінкових ферментів (АЛТ або АСТ у поєднанні з білірубіном).

Частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними)

- оперізувальний лишай (herpes zoster) з такими симптомами, як пухирі, печіння, свербіж або біль шкіри, зазвичай на одній стороні верхньої частини тіла або обличчя, та інші симптоми, такі як лихоманка та слабкість на ранніх стадіях інфекції, після яких настає зниження чутливості, свербіж або червоні плями з сильним болем,

А. Соловйов *Григор*

- водянисті виділення з носа (ринорея).

Діти (з 13 років) та підлітки

Побічні ефекти, перелічені вище, також стосуються дітей та підлітків.

Деякі побічні ефекти спостерігалися частіше у дітей та підлітків, ніж у дорослих, такі як головний біль, біль у шлунку або спазми, блювота, біль у горлі, кашель та болісні менструації.

Повідомлення про побічні ефекти

У випадку появи небажаного явища, у тому числі відмінного від зазначених у цьому листку-вкладиші, повідомте про це свого лікаря або фармацевта.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо **через національну систему звітності, зазначену в Додатку V.**

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Диметилфумарат Аккорд

Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на картонній упаковці та кожному блістері після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не викидайте ліки у стічні води або побутові відходи. Поверніть будь-які невикористані ліки до вашої аптеки. Ці заходи допоможуть захистити довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Диметилфумарат Аккорд

Діюча речовина: диметилфумарат.

Диметилфумарат Аккорд 120 мг: Кожна капсула містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг: Кожна капсула містить 240 мг диметилфумарату.

Допоміжні речовини:

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою): Силіцифікована целюлоза мікрокристалічна, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1), триетилцитрат, сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %.

Оболонка капсули твердої: желатин, титану діоксид (E 171), барвник блакитний синій FCF (E 133), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Склад чорнила чорного: шелак (E 904), заліза оксид чорний (E 172), калію гідроксид (E 525).

Як виглядає Диметилфумарат Аккорд і що міститься в упаковці

Диметилфумарат Аккорд 120 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд 240 мг- капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним

Голомедіко Фрэнс Д

чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

14x1 капсули в перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алю.

Не всі розміри упаковок можуть бути доступні на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест, 6-ий поверх,

08039, Барселона,

Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

вул. Лутомерска 50,

95-200, Паб'яніце, Польща

Фармадокс Хелскеа Лімітед

KW20A Кордін Індастріал Парк,

м. Паола PLA 3000,

Мальта

Аккорд Хелскеа Б.В.

вул. Вінхонтлаан 200,

3526 KB м. Утрехт, Нідерланди

Аккорд Хелскеа Сінгл Мембер С.А.

64-й км Національної дороги

Афіни Ламія, Схіматарі,

32009, Греція

За будь-якою інформацією про цей лікарський засіб звертайтеся до місцевого представника Власника Реєстраційного посвідчення:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Аккорд Хелскеа С.Л.У. Тел.: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Тел: +30 210 74 88 821

Цей листок-вкладиш був востаннє переглянутий:

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <https://www.ema.europa.eu>.

Цей документ перекладено на українську мову Усатенко Мариною Юріївно, перекладачем ТОВ «Транслейт Іннова».

Транслейт Іннова

Григорів

ДОДАТОК 1

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Положенею Серію Фірма Д

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг

Кожна капсула гастрорезистентна тверда, містить 120 мг диметилфумарату.

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг

Кожна капсула гастрорезистентна тверда, містить 240 мг

диметилфумарату.

Повний перелік допоміжних речовин наведено в розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Капсула гастрорезистентна тверда, (гастрорезистентна капсула)

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 120 мг

Капсули тверді желатинові, розміру «0» (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним на корпусі капсули чорним чорнилом маркуванням «HR1», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

Диметилфумарат Аккорд, капсули гастрорезистентні тверді, по 240 мг.

Капсули тверді желатинові розміру «0», (приблизно 21,3 × 7,5 мм) із зеленою кришечкою та білим корпусом, з нанесеним чорним на корпусі капсули чорнилом маркуванням «HR2», що містять білі або майже білі, круглі, двоопуклі гастрорезистентні мінітаблетки без маркування з обох боків.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Терапевтичні показання

Диметилфумарат Аккорд показаний для лікування дорослих та дітей віком від 13 років з рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом (РРС).

4.2 Дозування та спосіб застосування

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

Дозування

Початкова доза становить 120 мг двічі на день. Через 7 днів дозу слід збільшити до рекомендованої підтримуючої дози 240 мг двічі на день (див. розділ 4.4).

Ю. М. Мельник *Григорій Д*

Якщо пацієнт пропустив прийом дози, не слід приймати подвійну дозу. Пацієнт може прийняти пропущену дозу, тільки якщо між дозами проходить 4 години. В іншому випадку пацієнт повинен почекати до наступного запланованого прийому.

Тимчасове зменшення дози до 120 мг двічі на день може зменшити частоту виникнення припливів та шлунково-кишкових побічних реакцій. Протягом 1 місяця слід відновити рекомендовану підтримуючу дозу 240 мг двічі на день.

Диметилфумарат Аккорд слід приймати під час їжі (див. розділ 5.2). Пацієнтам, у яких можуть спостерігатися почервоніння обличчя або шлунково-кишкові побічні реакції, прийом Диметилфумарату Аккорд під час їжі може поліпшити переносимість препарату (див. розділи 4.4, 4.5 та 4.8).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження Диметилфумарату Аккорд проводилися з обмеженою експозицією у пацієнтів віком від 55 років і старше і не включали достатню кількість пацієнтів віком від 65 років і старше, щоб визначити, чи відрізняється їхня реакція на препарат від реакції молодших пацієнтів (див. розділ 5.2). З огляду на механізм дії діючої речовини, теоретично немає підстав для коригування дози у літніх пацієнтів.

Порушення функції нирок та печінки

Диметилфумарат Аккорд не досліджувався у пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки. На основі клінічних фармакологічних досліджень коригування дози не потрібне (див. розділ 5.2). Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок або печінки (див. розділ 4.4).

Діти

Дозування для дорослих та дітей віком від 13 років є однаковим.

Дані щодо застосування препарату дітям віком від 10 до 12 років є обмеженими. Наявні на даний момент дані описані в розділах 4.8 та 5.1, проте рекомендації щодо дозування надати неможливо.

Безпека та ефективність диметилфумарату у дітей віком до 10 років не встановлені. Даних немає.

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Капсулу слід ковтати цілою. Капсулу або її вміст не слід подрібнювати, ділити, розчиняти, розсмоктувати або жувати, оскільки кишковорозчинна оболонка міні-таблетки запобігає подразненню шлунково-кишкового тракту.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1.

Підозра або підтвердження прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи щодо застосування

Аналізи крові/лабораторні аналізи

Функція нирок

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, спостерігалися зміни в лабораторних показниках функції нирок (див. розділ 4.8). Клінічне значення цих змін невідоме. Оцінка функції нирок (наприклад, креатинін, азот сечовини в крові та аналіз сечі) рекомендується проводити перед початком лікування, через 3 та 6 місяців лікування, потім кожні 6–12 місяців та за клінічними показаннями.

Печінкова функція

Лікування диметилфумаратом може спричинити медикаментозне ураження печінки, включаючи підвищення рівня печінкових ферментів (≥ 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН)) та підвищення рівня загального білірубину (≥ 2 x ВМН). Час до появи симптомів може становити кілька днів, кілька тижнів або більше. Після припинення лікування спостерігалось зникнення побічних реакцій. Перед початком лікування та під час лікування за клінічними показаннями рекомендується проводити оцінку рівня амінотрансфераз сироватки (наприклад, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)) та загального білірубину.

Лімфоцити

У пацієнтів, які лікуються диметилфумаратом, може розвинути лимфопенія (див. розділ 4.8). Перед початком лікування диметилфумаратом необхідно провести повний аналіз крові, включаючи лімфоцити. Якщо кількість лімфоцитів нижча за норму, перед початком лікування слід ретельно оцінити можливі причини. Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів з існуючим низьким рівнем лімфоцитів, тому при лікуванні таких пацієнтів слід дотримуватися обережності. Не слід розпочинати лікування пацієнтів з тяжкою лимфопенією (кількість лімфоцитів $< 0,5 \times 10^9$ /л).

Після початку терапії необхідно проводити повний аналіз крові, включаючи лімфоцити, кожні 3 місяці.

Пацієнтам з лимфопенією рекомендується підвищена пильність через підвищений ризик розвитку ПМЛ, як зазначено нижче:

- Лікування слід припинити у пацієнтів із тривалою тяжкою лимфопенією (кількість лімфоцитів $< 0,5 \times 10^9$ /л), що зберігається протягом більше 6 місяців.
- У пацієнтів із стійким помірним зниженням абсолютної кількості лімфоцитів $\geq 0,5 \times 10^9$ /л до $< 0,8 \times 10^9$ /л протягом більше 6 місяців, слід переоцінити співвідношення користі та ризику лікування диметилфумаратом.
- Пацієнтам із кількістю лімфоцитів нижче нижньої межі норми (НМН), визначеної місцевим лабораторним референтним діапазоном, рекомендується регулярний моніторинг абсолютної кількості лімфоцитів. Слід враховувати додаткові фактори, які можуть ще більше збільшити індивідуальний ризик розвитку ПМЛ (див. підрозділ про ПМЛ нижче).

Кількість лімфоцитів слід контролювати до одужання (див. розділ 5.1). Після одужання та за відсутності альтернативних варіантів лікування рішення про відновлення прийому диметилфумарату після припинення лікування слід приймати на основі клінічного судження.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

Перед початком лікування диметилфумаратом слід провести базове МРТ (зазвичай протягом 3 місяців) для встановлення вихідних показників. Необхідність подальшого МРТ-обстеження слід розглядати відповідно до національних та місцевих рекомендацій. МРТ-обстеження може розглядатися як частина підвищеної пильності у пацієнтів, які вважаються такими, що мають

підвищений ризик розвитку ПМЛ. У разі клінічної підозри на ПМЛ слід негайно провести МРТ з діагностичною метою.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Про випадки ПМЛ повідомлялося у пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом (див. розділ 4.8). ПМЛ – це опортуністична інфекція, спричинена вірусом Джона-Каннінгема (JCV), яка може бути летальною або призвести до тяжкої інвалідності.

Випадки ПМЛ спостерігалися при застосуванні диметилфумарату та інших лікарських засобів, що містять фумарати, у пацієнтів з лімфопенією (кількість лімфоцитів нижче нижньої межі норми). Тривала помірна або тяжка лімфопенія, здається, збільшує ризик розвитку ПМЛ при застосуванні диметилфумарату, проте ризик не можна виключати у пацієнтів з легкою лімфопенією.

Додатковими факторами, які можуть сприяти підвищенню ризику розвитку ПМЛ на тлі лімфопенії, є:

- тривалість терапії диметилфумаратом. Випадки ПМЛ спостерігалися приблизно через 1–5 років лікування, хоча точний зв'язок із тривалістю лікування невідомий.
- значне зниження кількості CD4+ та особливо, CD8+ Т-клітин, які відіграють важливу роль в імунологічному захисті (див. розділ 4.8), та
- попередня імуносупресивна або імуномодулююча терапія (див. нижче).

Лікарі повинні обстежити своїх пацієнтів, щоб визначити, чи є симптоми ознакою неврологічної дисфункції, і якщо так, то чи є ці симптоми типовими для розсіяного склерозу (РС) або, можливо, вказують на ПМЛ.

При перших ознаках або симптомах, що вказують на ПМЛ, слід припинити застосування диметилфумарату та провести відповідні діагностичні обстеження, включаючи визначення ДНК вірусу Джона Каннінгема у спинномозковій рідині (СМР) методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Симптоми ПМЛ можуть бути схожими на рецидив РС. Типові симптоми, пов'язані з ПМЛ, є різноманітними, прогресують протягом днів або тижнів і включають прогресуючу слабкість однієї сторони тіла або незграбність кінцівок, порушення зору та зміни в мисленні, пам'яті та орієнтації, що призводять до сплутаності свідомості та змін особистості. Лікарі повинні бути особливо уважними до симптомів, що вказують на ПМЛ, які пацієнт може не помічати. Пацієнтам також слід порадишити повідомити свого партнера або доглядачів про своє лікування, оскільки вони можуть помітити симптоми, яких пацієнт не усвідомлює.

ПМЛ може виникнути тільки за наявності інфекції JCV. Слід враховувати, що вплив лімфопенії на точність тестування сироваткових антитіл до JCV не вивчався у пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом. Слід також зазначити, що негативний результат тесту на антитіла до JCV (за наявності нормальної кількості лімфоцитів) не виключає можливості подальшого зараження JCV.

Якщо у пацієнта розвивається ПМЛ, диметилфумарат необхідно назавжди відмінити.

Попереднє лікування імуносупресивними або імуномодулюючими препаратами

Не проводилося досліджень з оцінки ефективності та безпеки диметилфумарату при переведенні пацієнтів з інших модифікуючих терапій на диметилфумарат. Можливий вплив попередньої імуносупресивної терапії на розвиток ПМЛ у пацієнтів, які лікуються диметилфумаратом.

Випадки ПМЛ були зареєстровані у пацієнтів, які раніше лікувалися наталізумабом, для якого ПМЛ є встановленим ризиком. Лікарі повинні знати, що випадки ПМЛ, що виникають після недавнього припинення лікування наталізумабом, можуть не супроводжуватися лімфопенією.

Голомєвська Греша Д

Крім того, більшість підтверджених випадків ПМЛ при застосуванні диметилфумарату спостерігалися у пацієнтів, які раніше отримували імуномодулюючу терапію.

При переведенні пацієнтів з іншої терапії, що модифікує перебіг захворювання, на диметилфумарат, слід враховувати період напіввиведення та механізм дії іншої терапії, щоб уникнути адитивного імунного ефекту і одночасно зменшити ризик реактивації РС. Перед початком лікування диметилфумаратом та регулярно під час лікування рекомендується проводити загальний аналіз крові (див. розділ «Аналізи крові/лабораторні аналізи» вище).

Тяжке порушення функції нирок або печінки

Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок або печінки, тому слід дотримуватися обережності при призначенні цього препарату таким пацієнтам (див. розділ 4.2).

Тяжке активне захворювання шлунково-кишкового тракту

Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів із тяжким активним захворюванням шлунково-кишкового тракту, тому слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату у таких пацієнтів.

Припливи

У клінічних випробуваннях 34 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, відчували припливи. У більшості пацієнтів, які відчували припливи, вони були легкими або помірними за тяжкістю. Дані досліджень на здорових добровольцях свідчать про те, що припливи, пов'язані з прийомом диметилфумарату, ймовірно, опосередковуються простагландінами. Короткий курс лікування 75 мг ацетилсаліцилової кислоти без кишковорозчинної оболонки може бути корисним для пацієнтів, які страждають від нестерпних припливів (див. розділ 4.5). У двох дослідженнях на здорових добровольцях частота та тяжкість припливів протягом періоду прийому препарату зменшилися.

У клінічних випробуваннях 3 пацієнти з загальної кількості 2560 пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, відчували серйозні симптоми почервоніння, які, ймовірно, були гіперчутливістю або анафілактоїдними реакціями. Ці побічні реакції не були небезпечними для життя, але призвели до госпіталізації. Лікарі, які призначають препарат, та пацієнти повинні бути готові до такої можливості у разі виникнення серйозних реакцій почервоніння (див. розділи 4.2, 4.5 та 4.8).

Анафілактичні реакції

Після виведення препарату на ринок були зареєстровані випадки анафілаксії/анафілактоїдної реакції після застосування диметилфумарату (див. розділ 4.8). Симптоми можуть включати диспное, гіпоксію, гіпотензію, ангіоневротичний набряк, висип або кропив'янку. Механізм анафілаксії, спричиненої диметилфумаратом, невідомий. Реакції зазвичай виникають після першого прийому, але можуть також виникнути в будь-який момент під час лікування і бути серйозними та небезпечними для життя. Пацієнтів слід поінформувати про необхідність припинення прийому диметилфумарату та негайного звернення за медичною допомогою у разі появи ознак або симптомів анафілаксії. Лікування не слід поновлювати (див. розділ 4.8).

Інфекції

У фазі 3 плацебо-контрольованих досліджень частота інфекцій (60% проти 58%) та серйозних інфекцій (2% проти 2%) була подібною у пацієнтів, які отримували диметилфумарат або плацебо, відповідно. Однак, через імуномодулюючі властивості диметилфумарату (див. розділ 5.1), якщо у

пацієнта розвивається серйозна інфекція, слід розглянути можливість припинення лікування диметилфумаратом та переоцінити переваги та ризики перед поновленням терапії. Пацієнтів, які отримують диметилфумарат, слід проінструктувати повідомляти лікаря про симптоми інфекцій. Пацієнти з серйозними інфекціями не повинні розпочинати лікування диметилфумаратом до повноговилікування інфекції (інфекцій).

Не було виявлено збільшення частоти серйозних інфекцій у пацієнтів з кількістю лімфоцитів $<0,8 \times 10^9$ /л або $<0,5 \times 10^9$ /л (див. розділ 4.8). Якщо терапія продовжується при наявності помірної до тяжкої тривалої лімфопенії, не можна виключити ризик опортуністичної інфекції, включаючи ПМЛ (див. розділ 4.4, підрозділ «ПМЛ»).

Інфекції, спричинені вірусом оперізуючого лишая

Були зареєстровані випадки оперізуючого лишая при застосуванні диметилфумарату (див. розділ 4.8). Більшість випадків були несерйозними, проте були зареєстровані серйозні випадки, включаючи дисемінований оперізуючий лишай, оперізуючий лишай ока, оперізуючий лишай вуха, неврологічну інфекцію оперізуючого лишая, менінгоенцефаліт оперізуючого лишая та менінгомієліт оперізуючого лишая. Ці побічні реакції можуть виникнути в будь-який момент під час лікування. Пацієнтів слід спостерігати на предмет ознак і симптомів оперізуючого лишая, особливо у випадках, коли повідомляється про супутню лімфоцитопенію. У разі виникнення оперізуючого лишая слід призначити відповідне лікування. Пацієнтам із серйозними інфекціями слід розглянути можливість відміни лікування до повного одужання (див. розділ 4.8).

Початок лікування

Лікування слід розпочинати поступово, щоб зменшити частоту виникнення почервоніння та шлунково-кишкових побічних реакцій (див. розділ 4.2).

Синдром Фанконі

Були зареєстровані випадки синдрому Фанконі при застосуванні лікарського засобу, що містить диметилфумарат у комбінації з іншими ефірами фумарової кислоти. Для запобігання розвитку ниркової недостатності та остеомалачії важливе значення має раннє діагностування синдрому Фанконі та припинення лікування диметилфумаратом, оскільки цей синдром зазвичай є оборотним. Найважливішими ознаками є протеїнурія, глюкозурія (при нормальному рівні цукру в крові), гіпераміноацидурія та фосфатурія (можливо, одночасно з гіпофосфатемією). Прогресування може супроводжуватися такими симптомами, як поліурія, полідипсія та проксимальна м'язова слабкість. У рідкісних випадках може розвинутися гіпофосфатемічна остеомалачія з нелокалізованим болем у кістках, підвищеним рівнем лужної фосфатази в сироватці крові та стресовими переломами. Важливо, що синдром Фанконі може розвинутися без підвищення рівня креатиніну або зниження швидкості клубочкової фільтрації. У разі неясних симптомів слід враховувати можливість розвитку синдрому Фанконі та провести відповідні обстеження.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить натрію менше 1 ммоль (23 мг) на капсулу, тобто практично «не містить натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

7

Александрово Елена Д

Протипухлинні, імуносупресивні або кортикостероїдні терапії

Диметилфумарат не досліджувався у поєднанні з протипухлинною або імуносупресивною терапією, тому слід дотримуватися обережності під час одночасного застосування. У клінічних дослідженнях розсіяного склерозу одночасне лікування рецидивів коротким курсом внутрішньовенних кортикостероїдів не було пов'язане з клінічно значущим збільшенням інфекцій.

Вакцини

Під час терапії диметилфумаратом можна розглянути можливість одночасного застосування неживих вакцин відповідно до національних календарів щеплень. У клінічному дослідженні, в якому взяли участь 71 пацієнт з РППС, пацієнти, які приймали диметилфумарат у дозі 240 мг двічі на день протягом щонайменше 6 місяців ($n = 38$) або неpegільований інтерферон протягом щонайменше 3 місяців ($n = 33$), продемонстрували порівнянну імунну відповідь (визначену як ≥ 2 -кратне збільшення титру від до вакцинації до після вакцинації) до анатоксину правця (регаль-антиген) та кон'югованої полісахаридної вакцини проти менінгококу С (неоантиген), тоді як імунна відповідь на різні серотипи некон'югованої 23валентної полісахаридної вакцини проти пневмококу (Т-клітинно-незалежний антиген) варіювалася в обох групах лікування. Позитивна імунна відповідь, визначена як ≥ 4 -кратне збільшення титру антитіл до трьох вакцин, була досягнута меншою кількістю пацієнтів в обох групах лікування. Були відмічені невеликі числові відмінності у відповіді на анатоксин правця та полісахарид пневмококу серотипу 3 на користь неpegільованого інтерферону.

Клінічні дані щодо ефективності та безпеки живих аттенуєваних вакцин у пацієнтів, які приймають диметилфумарат, відсутні. Живі вакцини можуть нести підвищений ризик клінічної інфекції і не повинні призначатися пацієнтам, які лікуються диметилфумаратом, за винятком випадків, коли цей потенційний ризик вважається меншим, ніж ризик для пацієнта від відмови від вакцинації.

Інші похідні фумарової кислоти

Під час лікування диметилфумаратом слід уникати одночасного застосування інших похідних фумарової кислоти (місцевих або системних).

У людей диметилфумарат інтенсивно метаболізується естеразами, перш ніж потрапляє в системний кровообіг, а подальший метаболізм відбувається через цикл трикарбонових кислот без участі системи цитохрому Р450 (СYP). Потенційні ризики взаємодії не були виявлені в дослідженнях інгібування та індукції СYP *in vitro*, дослідженні р-глікопротеїну або дослідженнях зв'язування диметилфумарату та монометилфумарату (первинного метаболіту диметилфумарату) з білками.

Вплив інших речовин на диметилфумарат

Засоби, що часто застосовуються у пацієнтів з розсіяним склерозом, — внутрішньом'язовий інтерферон бета-1а та глатирамер ацетат — були клінічно протестовані на потенційну взаємодію з диметилфумаратом і не змінили фармакокінетичний профіль диметилфумарату.

Дані досліджень на здорових добровольцях свідчать про те, що почервоніння, пов'язане з диметилфумаратом, ймовірно, опосередковується простагландінами. У двох дослідженнях на здорових добровольцях введення 325 мг (або еквівалентної дози) ацетилсаліцилової кислоти без кишковорозчинної оболонки за 30 хвилин до прийому диметилфумарату протягом 4 днів і 4 тижнів відповідно не змінило фармакокінетичний профіль диметилфумарату. Перед одночасним застосуванням диметилфумарату та ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з РППС слід врахувати потенційні ризики, пов'язані з терапією ацетилсаліциловою кислотою. Тривале (> 4 тижні) безперервне застосування ацетилсаліцилової кислоти не досліджувалося (див. розділи 4.4 та 4.8).

Одночасна терапія нефротоксичними лікарськими засобами (такими як аміноглікозиди, діуретики, нестероїдні протизапальні препарати або літій) можуть збільшити ймовірність розвитку побічних реакцій з боку нирок (наприклад, протеїнурія, див. розділ 4.8) у пацієнтів, які приймають диметилфумарат (див. розділ 4.4 «Аналізи крові/лабораторні аналізи»).

Вживання помірної кількості алкоголю не змінювало експозицію диметилфумарату і не було пов'язане з підвищенням частоти побічних реакцій. Слід уникати вживання великої кількості міцних алкогольних напоїв (з вмістом алкоголю понад 30 % об'ємних) протягом години після прийому диметилфумарату, оскільки алкоголь може призвести до підвищення частоти побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Вплив диметилфумарату на інші речовини

Дослідження індукції CYP *in vitro* не виявили взаємодії між диметилфумаратом та оральними контрацептивами. У дослідженні *in vivo* одночасне застосування диметилфумарату з комбінованим оральним контрацептивом (норгестимат та етинілестрадіол) не спричинило жодних істотних змін у рівні експозиції орального контрацептиву.

Дослідження взаємодії з оральними контрацептивами, що містять інші прогестагени, не проводилися, проте вплив диметилфумарату на їх експозицію не очікується.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Дані щодо застосування диметилфумарату у вагітних жінок відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). Диметилфумарат не рекомендується застосовувати під час вагітності та у жінок репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції (див. розділ 4.5). Диметилфумарат слід застосовувати під час вагітності лише у разі нагальної потреби та якщо потенційна користь переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи диметилфумарат або його метаболіти виділяються з грудним молоком. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення терапії диметилфумаратом, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність

Даних про вплив диметилфумарату на фертильність людини немає. Дані доклінічних досліджень не вказують на те, що диметилфумарат може бути пов'язаний із підвищеним ризиком зниження фертильності (див. розділ 5.3).

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

Диметилфумарат не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами.

4.8 Небажані ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Найпоширенішими побічними реакціями є припливи (35 %) та шлунково-кишкові розлади (тобто діарея (14 %), нудота (12 %), біль у животі (10 %), біль у верхній частині живота (10 %)). Припливи та шлунково-кишкові розлади, як правило, починаються на початку лікування (переважно протягом першого місяця), і у пацієнтів, які відчувають припливи та шлунково-кишкові розлади, ці явища можуть періодично повторюватися протягом усього лікування диметилфумаратом. Найчастішими побічними реакціями, що призводять до припинення лікування, є припливи (3%) та шлунково-кишкові розлади (4%).

У фазі 2 та 3 плацебо-контрольованих та неконтрольованих клінічних дослідженнях загалом 2513 пацієнтів отримували диметилфумарат протягом періоду до 12 років із загальною експозицією, еквівалентною 11 318 людино-років. Всього 1169 пацієнтів отримували лікування диметилфумаратом протягом щонайменше 5 років, а 426 пацієнтів отримували лікування диметилфумаратом протягом щонайменше 10 років. Досвід неконтрольованих клінічних досліджень відповідає досвіду плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, що виникли під час клінічних досліджень, досліджень безпеки після реєстрації та спонтанних повідомлень, наведено в таблиці нижче.

Побічні реакції представлені як переважні терміни MedDRA в Системі MedDRA за класами органів. Частота виникнення побічних реакцій, наведених нижче, виражена відповідно до таких категорій:

- Дуже часто ($\geq 1/10$)
- Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
- Дуже рідко ($< 1/10\ 000$)
- Частота невідома (частоту неможливо оцінити на основі наявних даних)

Клас органів за системою MedDRA	Побічна реакція	Категорія частоти
Інфекції та інвазії	Гастроентерит	Часто
	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	Частота невідома
	Оперізуючий лишай	Частота невідома
Розлади крові та лімфатичної системи	Лімфопенія	Часті
	Лейкопенія	Часто
	Тромбоцитопенія	Часто
Розлади імунної системи	Гіперчутливість	Нечасто
	Анафілаксія	Нечасто
	Задихка	Частота невідома
	Гіпоксія	Частота невідома
	Гіпотензія	Частота невідома
	Ангіоневротичний набряк	Частота невідома
Розлади нервової системи	Відчуття печіння	Часто

Судинні розлади	Припливи	Дуже часто
	Припливи	Часто
Розлади дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Ринорея	Частота невідома
Розлади шлунково-кишкового тракту	Діарея	Дуже часто
	Нудота	Дуже часто
	Біль у верхній частині живота	Дуже часто
	Біль у животі	Дуже часто
	Блювота	Часто
	Диспепсія	Часто
	Гастрит	Часто
	Шлунково-кишкові розлади	Часто
Печінково-жовчні розлади	Підвищений рівень аспаратамінотрансферази	Часто
	Підвищення рівня аланінамінотрансферази	Часто
	Медикаментозне ураження печінки	Рідко
Розлади шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж	Часто
	Висип	Часто
	Еритема	Часто
	Алопеція	Часто
Порушення функції нирок і сечовивідних шляхів	Протеїнурія	Часто
Загальні розлади та стани в місці введення	Відчуття жару	Часто
Дослідження	Кетони, виміряні в сечі	Дуже часто
	Наявність альбуміну в сечі	Часто
	Зниження кількості лейкоцитів	Часто

Опис окремих побічних реакцій

Припливи

У плацебо-контрольованих дослідженнях частота почервоніння (34 % проти 4 %) та припливів (7 % проти 2 %) була вищою у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з плацебо, відповідно. Припливи зазвичай описуються як припливи або гарячі припливи, але можуть включати й інші симптоми (наприклад, відчуття тепла, почервоніння, свербіж та печіння). Припливи, як правило, починаються на початку лікування (переважно протягом першого місяця), і у пацієнтів, які відчувають припливи, ці явища можуть періодично повторюватися протягом усього лікування диметилфумаратом. У більшості пацієнтів, які відчували припливи, вони були легкими або помірними за тяжкістю. Загалом 3 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, припинили лікування через почервоніння. Частота серйозного почервоніння, яке може характеризуватися генералізованою еритемою, висипом та/або свербінням, спостерігалася у менше ніж 1 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом (див. розділи 4.2, 4.4 та 4.5).

Шлунково-кишкові побічні реакції

Частота шлунково-кишкових побічних реакцій (наприклад, діарея [14% проти 10%], нудота [12% проти 9%], біль у верхній частині живота [10% проти 6%], біль у животі [9% проти 4%], блювання [8% проти 5%]) та диспепсія [5% проти 3%]) була підвищеною у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з плацебо. Шлунково-кишкові побічні ефекти, як правило, починаються на початку лікування (переважно протягом першого місяця), і у пацієнтів, які відчувають шлунково-кишкові побічні реакції, ці побічні ефекти можуть періодично повторюватися протягом усього лікування диметилфумаратом. У більшості пацієнтів, які відчували шлунково-кишкові побічні ефекти, вони були легкими або помірними за тяжкістю. Чотири відсотки (4%) пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, припинили лікування через побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Частота серйозних шлунково-кишкових побічних ефектів, включаючи гастроентерит і гастрит, спостерігалася у 1% пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом (див. розділ 4.2).

Функція печінки

На основі даних плацебо-контрольованих досліджень, у більшості пацієнтів з підвищенням рівня печінкових трансаміназ його значення було <3 рази вище ВМН. Підвищена частота підвищення рівня печінкових трансаміназ у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з плацебо, спостерігалася переважно протягом перших 6 місяців лікування.

Підвищення рівня аламініаміотрансферази та аспартатаміотрансферази

≥3 рази вище верхньої межі норми, відповідно, спостерігалася у 5 % та 2 % пацієнтів, які отримували плацебо, та у 6 % та 2 % пацієнтів, які отримували диметилфумарат. Припинення лікування через підвищення рівня печінкових трансаміназ становило <1 % і було подібним у пацієнтів, які отримували диметилфумарат або плацебо. Підвищення рівня трансаміназ ≥3 рази вище ВМН з супутнім підвищенням рівня загального білірубіну >2 рази вище ВМН не спостерігалася в плацебоконтрольованих дослідженнях.

Підвищення рівня печінкових ферментів та випадки медикаментозного ураження печінки (підвищення рівня трансаміназ ≥3 рази вище ВМН з супутнім підвищенням рівня загального білірубіну >2 рази вище ВМН) були зареєстровані в післяреєстраційному досвіді після застосування диметилфумарату, які зникли після припинення лікування.

Лімфопенія

У плацебо-контрольованих дослідженнях більшість пацієнтів (>98%) мали нормальний рівень лімфоцитів до початку лікування. Після лікування диметилфумаратом середній рівень лімфоцитів знизився протягом першого року, а потім стабілізувався. В середньому рівень лімфоцитів знизився приблизно на 30% від вихідного значення. Середній і медіанний рівні лімфоцитів залишалися в межах норми.

Рівень лімфоцитів $<0,5 \times 10^9$ /л спостерігався у <1% пацієнтів, які отримували плацебо, та у 6% пацієнтів, які отримували диметилфумарат. Рівень лімфоцитів $<0,2 \times 10^9$ /л спостерігався у 1 пацієнта, який отримував диметилфумарат, та у жодного пацієнта, який отримував плацебо.

У клінічних дослідженнях (як контрольованих, так і неконтрольованих) 41 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, мали лімфопенію (визначену в цих дослідженнях як $<0,91 \times 10^9$ /л). Легка лімфопенія (кількість $\geq 0,8 \times 10^9$ /л і $<0,91 \times 10^9$ /л) спостерігалася у 28% пацієнтів; помірна лімфопенія (кількість $\geq 0,5 \times 10^9$ /л і $<0,8 \times 10^9$ /л), що зберігалася протягом щонайменше шести місяців, спостерігалася у 11 % пацієнтів; тяжка лімфопенія (кількість $<0,5 \times 10^9$ /л), що зберігалася протягом щонайменше шести місяців, спостерігалася у 2 % пацієнтів. У групі з тяжкою лімфопенією більшість показників лімфоцитів залишалися $<0,5 \times 10^9$ /л при продовженні терапії.

Філіппово Гречко Г

Крім того, в неконтрольованому проспективному післяреєстраційному дослідженні на 48-му тижні лікування диметилфумаратом ($n=185$) кількість CD4+ T-клітин була помірним (кількість $\geq 0,2 \times 10^9$ /л до $< 0,4 \times 10^9$ /л) або значно ($< 0,2 \times 10^9$ /л) у 37 % або 6 % пацієнтів відповідно, тоді як CD8+ T-клітини частіше знижувалися у 59 % пацієнтів до кількості $< 0,2 \times 10^9$ /л і у 25 % пацієнтів до кількості $< 0,1 \times 10^9$ /л. У контрольованих та неконтрольованих клінічних дослідженнях пацієнти, які припинили терапію диметилфумаратом із кількістю лімфоцитів нижче нижньої межі норми (НМН), перебували під наглядом з метою відновлення кількості лімфоцитів до НМН (див. розділ 5.1).

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Були зареєстровані випадки інфікування вірусом Джона Каннінгема (JCV), що викликає ПМЛ, при застосуванні диметилфумарату (див. розділ 4.4). ПМЛ може бути летальною або призвести до тяжкої інвалідності. В одному з клінічних випробуваннях у одного пацієнта, який приймав диметилфумарат, розвинулася ПМЛ на тлі тривалої тяжкої лімфопенії (кількість лімфоцитів переважно $< 0,5 \times 10^9$ /л протягом 3,5 років) із летальним результатом. Після виходу препарату на ринок ПМЛ також виникала при помірній та легкій лімфопенії ($> 0,5 \times 10^9$ /л до $<$ НМН, згідно з визначенням місцевого лабораторного референтного діапазону).

У декількох випадках ПМЛ з визначенням підгруп T-клітин на момент діагностики ПМЛ було виявлено, що кількість CD8+ T-клітин знизилася до $< 0,1 \times 10^9$ /л, тоді як зниження кількості CD4+ T-клітин було змінним (від $< 0,05$ до $0,5 \times 10^9$ /л) і більше корелювало із загальною тяжкістю лімфопенії ($< 0,5 \times 10^9$ /л до $<$ НМН). Як наслідок, у цих пацієнтів спостерігалася підвищення співвідношення CD4+/CD8+.

Тривала помірна до тяжкої лімфопенія, здається, збільшує ризик розвитку ПМЛ при застосуванні диметилфумарату, однак ПМЛ також спостерігалася у пацієнтів з легкою лімфопенією. Крім того, більшість випадків ПМЛ після виведення препарату на ринок спостерігалася у пацієнтів віком > 50 років.

Інфекції оперізуючого лишая

При застосуванні диметилфумарату повідомлялося про випадки інфекцій оперізуючого лишая. У довгостроковому дослідженні, в якому брали участь 1736 пацієнтів з розсіяним склерозом, приблизно 5 % пацієнтів мали один або кілька випадків оперізуючого лишая, з яких 42 % були легкими, 55 % — помірними і 3 % — тяжкими. Час до появи перших симптомів після прийому першої дози диметилфумарату становив приблизно від 3 місяців до 10 років. Чотири пацієнти мали серйозні випадки, які всі були вирішені. Більшість пацієнтів, включаючи тих, які мали серйозну інфекцію оперізуючого лишая, мали кількість лімфоцитів вище нижньої межі норми. У більшості пацієнтів з одночасним рівнем лімфоцитів нижче нижньої межі норми лімфопенія була оцінена як помірна або тяжка. У післяреєстраційному періоді більшість випадків інфекції оперізуючого лишая були нетяжкими і вирішилися після лікування. Доступні обмежені дані щодо абсолютного рівня лімфоцитів (ALC) у пацієнтів з інфекцією оперізуючого лишая в післяреєстраційному періоді. Однак, за повідомленнями, у більшості пацієнтів спостерігалася помірна ($\geq 0,5 \times 10^9$ /л до $0,8 \times 10^9$ /л) або тяжка ($< 0,5 \times 10^9$ /л до $0,2 \times 10^9$ /л) лімфопенія (див. розділ 4.4).

Лабораторні відхилення

У плацебо-контрольованих дослідженнях рівень кетонів у сечі (1+ або вище) був вищим у пацієнтів, які отримували диметилфумарат (45 %), порівняно з плацебо (10 %). У клінічних дослідженнях не було виявлено небажаних клінічних наслідків.

Рівень 1,25-дигідроксिवітаміну D знизився у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з плацебо (середнє відсоткове зниження від вихідного рівня через 2 роки становило 25 % проти 15

Юліана Вікторівна Гречко

% відповідно), а рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) підвищився у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, порівняно з плацебо (середнє відсоткове підвищення від вихідного рівня через 2 роки становило 29 % проти 15 % відповідно).

Середні значення обох параметрів залишалися в межах норми.

Протягом перших 2 місяців терапії спостерігалось тимчасове підвищення середньої кількості еозинофілів.

Педіатрична популяція

У 96-тижневому відкритому, рандомізованому, активно контрольованому дослідженні педіатричних пацієнтів з РРРС (n=7 віком від 10 до менше 13 років та n=71 віком від 13 до менше 18 років) отримували 120 мг двічі на день протягом 7 днів, а потім 240 мг двічі на день протягом решти курсу лікування; профіль безпеки у педіатричних пацієнтів був подібним до того, що раніше спостерігався у дорослих пацієнтів.

Дизайн педіатричних клінічних випробувань відрізнявся від дизайну клінічних випробувань з плацебо-контролем у дорослих. Тому не можна виключити вплив дизайну клінічного дослідження на кількісні відмінності в побічних ефектах між педіатричною та дорослою популяціями. Шлунково-кишкові розлади, а також розлади дихання, грудної клітки та середостіння, а також побічні ефекти у вигляді головного болю та дисменореї частіше повідомлялися ($\geq 10\%$) у педіатричній популяції, ніж у дорослій популяції. Ці побічні ефекти повідомлялися у педіатричних пацієнтів у таких відсотках:

Ці побічні ефекти були зареєстровані у таких відсотках у педіатричних пацієнтів:

- Головний біль спостерігався у 28 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, проти 36 % пацієнтів, які лікувалися інтерфероном бета-1а.
- Про розлади шлунково-кишкового тракту повідомлялося у 74 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, проти 31 % пацієнтів, які лікувалися інтерфероном бета-1а. Серед них найчастіше повідомлялося про біль у животі та блювання при лікуванні диметилфумаратом.
- Розлади дихання, грудної клітки та середостіння спостерігалися у 32 % пацієнтів, які лікувалися диметилфумаратом, проти 11 % пацієнтів, які лікувалися інтерфероном бета-1а. Серед них найчастіше повідомлялося про біль у ротоглотці та кашель при лікуванні диметилфумаратом.
- Дисменорея спостерігалася у 17 % пацієнтів, які отримували диметилфумарат, проти 7 % пацієнтів, які отримували інтерферон бета-1а.

У невеликому 24-тижневому відкритому неконтрольованому дослідженні у педіатричних пацієнтів з РРРС віком від 13 до 17 років (120 мг двічі на день протягом 7 днів, а потім 240 мг двічі на день протягом решти лікування; n = 22), за яким послідувало 96-тижневе продовження дослідження (240 мг двічі на день; n=20), профіль безпеки був схожим до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V.

Аложаєвська Ірина І

4.9 Передозування

Були зареєстровані випадки передозування диметилфумаратом. Симптоми, описані в цих випадках, відповідали відомому профілю безпеки диметилфумарату. Невідомі терапевтичні заходи для посилення елімінації диметилфумарату, а також невідомий антидот. У разі передозування рекомендується розпочати симптоматичне підтримуюче лікування відповідно до клінічних показань.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Імуносупресанти, інші імуносупресанти, код АТС: L04AX07

Механізм дії

Механізм, за допомогою якого диметилфумарат чинить терапевтичну дію при розсіяному склерозі, до кінця не з'ясований. Доклінічні дослідження показують, що фармакодинамічні реакції диметилфумарату, як видається, опосередковуються переважно через активацію транскрипційного шляху ядерного фактора (еритроїдного походження 2) 2 (Nrf2). Було показано, що диметилфумарат регулює вгору Nrf2-залежні антиоксидантні гени у пацієнтів (наприклад, NAD(P)H дегідрогеназа, хінон 1; [NQO1]).

Фармакодинамічні ефекти

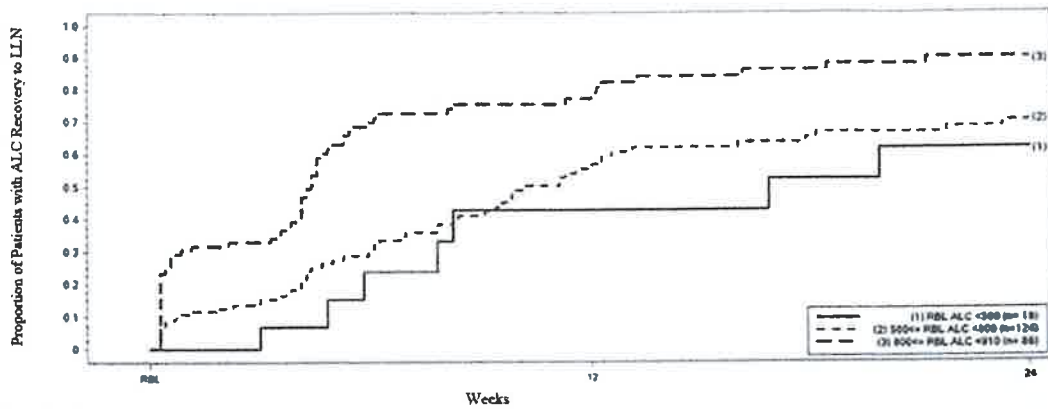
Вплив на імунну систему

У доклінічних та клінічних дослідженнях диметилфумарат продемонстрував протизапальні та імуномодулюючі властивості. Диметилфумарат та монометилфумарат, основний метаболіт диметилфумарату, значно зменшували активацію імунних клітин та подальше вивільнення прозапальних цитокінів у відповідь на запальні подразники в доклінічних моделях. У клінічних дослідженнях з пацієнтами, хворими на псоріаз, диметилфумарат впливав на фенотипи лімфоцитів шляхом зниження профілів прозапальних цитокінів (TN1, TN17) і зміщення в бік протизапальної продукції (TN2). Диметилфумарат продемонстрував терапевтичну активність у багатьох моделях запальних і нейрозапальних уражень. У дослідженнях фази 3 у пацієнтів з розсіяним склерозом (DEFINE, CONFIRM та ENDORSE) після лікування диметилфумаратом середня кількість лімфоцитів зменшилася в середньому приблизно на 30 % від вихідного значення протягом першого року з подальшим стабілізацією. У цих дослідженнях пацієнти, які припинили лікування з кількістю лімфоцитів нижче нижньої межі норми (НМН, $0,9 \times 10^9$ /л), перебували під наглядом з метою відновлення кількості лімфоцитів до нижньої межі норми (НМН).

На рисунку 1 показано частку пацієнтів, які, за оцінками, досягли НМН за методом Каплана-Мейера без тривалої тяжкої лімфопенії. Базовий рівень відновлення (БРВ) визначався як останній абсолютний рівень лімфоцитів під час лікування перед припиненням лікування. Оцінена частка пацієнтів, які відновилися до НМН ($ALC \geq 0,9 \times 10^9$ /л) на 12-му та 24-му тижні, які мали легку, помірну або тяжку лімфопенію на рівні базового показника відновлення, наведено в таблиці 1, таблиці 2 та таблиці 3 з 95 % точковими довірчими інтервалами. Стандартна похибка оцінювача функції виживання Каплана-Мейера обчислюється за формулою Грінвуда.

Рисунок 1: Метод Каплана-Мейера; частка пацієнтів, які відновили НМН до ≥ 910 клітин/мм³ ($0,9 \times 10^9$ /л) від базового рівня відновлення (БРВ)

Головний лікар *Ірина Д*



Number of Patients at Risk		12	24
RBL ALC < 500 cells/mm ³	18	6	4
RBL ALC ≥ 500 to < 800 cells/mm ³	124	33	17
RBL ALC ≥ 800 to < 910 cells/mm ³	86	12	4

Примітка: 500 клітин/мм³, 800 клітин/мм³, 910 клітин/мм³ відповідають $0,5 \times 10^9$ /л, $0,8 \times 10^9$ /л та $0,9 \times 10^9$ /л відповідно.

Таблиця 1: Метод Каплана-Мейера; частка пацієнтів, які, за оцінками, досягнуть НМН, легкої лімфопенії на базовому рівні відновлення (БРВ), за винятком пацієнтів із тривалою тяжкою лімфопенією

Кількість пацієнтів з легкою лімфопенією ^a у групі ризику	Базовий рівень N=86	12 тиждень N=12	24 тиждень N=4
Частка, що досягла НМН (95% ДІ)		0,81 (0,71, 0,89)	0 (0,81, 0,96)

^a Пацієнти з АКЛ < $0,9 \times 10^9$ /л і $\geq 0,8 \times 10^9$ /л на базовий рівень відновлення, за винятком пацієнтів з тривалою тяжкою лімфопенією.

Таблиця 2: Метод Каплана-Мейера; частка пацієнтів, які, за оцінками, досягнуть НМН, помірну лімфопенію на момент відновлення базового рівня (БРВ), за винятком пацієнтів із тривалою тяжкою лімфопенією

Кількість пацієнтів з помірною лімфопенією ^a у групі ризику	Базовий рівень N=124	12 тиждень N=33	24 тиждень N=17
Частка, що досягла		0,57	0,70
НМН (95% ДІ)		(0,46, 0,67)	(0,60, 0,80)

^a Пацієнти з АКЛ < $0,8 \times 10^9$ /л і $\geq 0,5 \times 10^9$ /л на базовий рівень відновлення, за винятком пацієнтів з тривалою тяжкою лімфопенією.

Таблиця 3: Метод Каплана-Мейера; частка пацієнтів, які, за оцінками, досягнуть НМН, тяжка лімфопенія на момент відновлення базового рівня (БРВ), за винятком пацієнтів із тривалою тяжкою лімфопенією

Частка, що досягла НМН (95% ДІ)		0,4 (0,20, 0,75)	0 (0,35, 0,88)
---------------------------------	--	---------------------	-------------------

^a Пацієнти з АКЛ < $0,5 \times 10^9$ /л на базовий рівень відновлення, за винятком пацієнтів з тривалою тяжкою лімфопенією.

Головченко Сергій І

Клінічна ефективність та безпека

Було проведено два 2-річні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження (DEFINE з 1234 пацієнтами та CONFIRM з 1417 пацієнтами) пацієнтів з РППС. Пацієнти з прогресуючими формами РС не брали участі в цих дослідженнях.

Ефективність (див. таблицю 4) та безпека були продемонстровані у пацієнтів з балами за розширеною шкалою інвалідності (EDSS) від 0 до 5 включно, які перенесли принаймні 1 рецидив протягом року до рандомізації або у яких за 6 тижнів до рандомізації МРТ головного мозку виявило принаймні одне ураження, що підсилювалося гадолінієм (Gd+). Дослідження CONFIRM містило сліпий для оцінювача (тобто лікар/дослідник, який оцінював відповідь на лікування в дослідженні, не знав, яке саме лікування отримувал пацієнт) референтний компаратор глатирамеру ацетату.

У дослідженні DEFINE пацієнти мали такі середні вихідні характеристики: вік 39 років, тривалість захворювання 7,0 років, бал за шкалою EDSS 2,0. Крім того, 16 % пацієнтів мали бал за шкалою EDSS > 3,5, 28 % мали ≥ 2 рецидиви протягом попереднього року, а 42 % раніше отримували інші затверджені методи лікування РС. У когорті МРТ 36 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні, мали ураження Gd+ на початковому етапі (середня кількість уражень Gd+ 1,4).

У дослідженні CONFIRM пацієнти мали такі середні вихідні характеристики: вік 37 років, тривалість захворювання 6,0 років, бал за шкалою EDSS 2,5. Крім того, 17 % пацієнтів мали бал за шкалою EDSS > 3,5, 32 % мали ≥ 2 рецидиви за попередній рік, а 30% раніше отримували інші затверджені методи лікування РС. У когорті МРТ 45% пацієнтів, які брали участь у дослідженні, мали Gd+ ураження на початковому етапі (середня кількість Gd+ уражень становила 2,4).

У порівнянні з плацебо, пацієнти, які отримували диметилфумарат, мали клінічно значуще та статистично значуще зниження за первинною кінцевою точкою в дослідженні DEFINE, часткою пацієнтів, у яких відбувся рецидив через 2 роки; та за первинною кінцевою точкою в дослідженні CONFIRM, річною частотою рецидивів (ARR) через 2 роки.

Таблиця 4: Клінічні та МРТ кінцеві точки для досліджень DEFINE та CONFIRM

	DEFINE		CONFIRM		
	Плацебо	Диметил фумарат 240 мг	Плацебо	Диметил фумарат 240 мг	Глатирамер ацетат
Клінічні кінцеві точки ^a					
Кількість пацієнтів	408	410	363	359	350
Річний показник рецидивів	0,364	0,172***	0,401	0,224***	0,286*
Коефіцієнт ставки (95% ДІ)		0,47 (0,37, 0,61)		0,56 (0,42, 0,74)	0,71 (0,55, 0,92)
Частка рецидивів	0,461	0,270***	0,410	0,291***	0,321**
Коефіцієнт ризику		0,51		0,66	0,71
	ВИЗНАЧИТИ		ПІДТВЕРДЖЕННЯ		

	Плацебо	Диметилфу марат 240 мг	Плацебо	Диметилфу марат 240 мг	Глатирамер ацетат
(95% ДІ)		(0,40, 0,66)		(0,51, 0,86)	(0,55, 0,92)
Частка пацієнтів із підтвердженим прогресуванням інвалідності протягом 12 тижнів	0,271	0,164**	0,169	0,128#	0,156#
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)		0,62 (0,44, 0,87)		0,79 (0,52, 1,19)	0,93 (0,63, 1,37)
Частка осіб із підтвердженою інвалідністю протягом 24 тижнів прогресія	0,169	0,128#	0,125	0,078#	0,108#
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)		0,77 (0,52, 1,14)		0,62 (0,37, 1,03)	0,87 (0,55, 1,38)
Кінцеві точки МРТ^b					
Кількість пацієнтів	165	152	144	147	161
Середня (медіана) кількість нові або нещодавно збільшені ураження T2 протягом 2 років	16,5 (7,0)	3,2 (1,0)***	19,9 (11,0)	5,7 (2,0)***	9,6 (3,0)***
Середнє співвідношення уражень (95% ДІ)		0,15 (0,10, 0,23)		0,29 (0,21, 0,41)	0 (0,33, 0,63)
Середня (медіана) кількість ураження Gd через 2 роки	1,8 (0)	0,1 (0)***	2,0 (0,0)	0,5 (0,0)***	0,7 (0,0)**
Відношення шансів (95% ДІ)		0,10 (0,05, 0,22)		0,26 (0,15, 0,46)	0,39 (0,24, 0,65)
Середня (медіана) кількість новий гіпоінтенсивний T1 ураження протягом 2 років	5,7 (2,0)	2,0 (1,0)***	8,1 (4,0)	3,8 (1,0)***	4,5 (2,0)**

Середнє співвідношення уражень (95% ДІ)	0,28 (0,20, 0,39)	0,43 (0,30, 0,61)	0,59 (0,42, 0,82)
-----------------------------------------	----------------------	----------------------	----------------------

^a Усі аналізи клінічних кінцевих точок були проведені за принципом наміру лікування; ^b Для аналізу МРТ використовувалася когорта МРТ

*Значення $P < 0,05$; **Значення $P < 0,01$; ***Значення $P < 0,0001$; #статистично не значуще

У продовженні відкритого неконтрольованого 8-річному дослідженні (ENDORSE) взяли участь 1736 пацієнтів з РППС, які відповідали критеріям відбору з основних досліджень (DEFINE та CONFIRM). Основною метою дослідження була оцінка довгострокової безпеки диметилфумарату у пацієнтів з РППС. З 1736 пацієнтів приблизно половина (909, 52%) отримували лікування протягом 6 років або довше. 501 пацієнт отримував безперервне лікування диметилфумаратом у дозі 240 мг двічі на день протягом усіх 3 досліджень, а 249 пацієнтів, які раніше отримували плацебо в дослідженнях DEFINE та CONFIRM, отримували лікування диметилфумаратом у дозі 240 мг двічі на день у дослідженні ENDORSE. Пацієнти, які отримували лікування двічі на день безперервно, лікувалися протягом 12 років.

Під час дослідження ENDORSE більше половини всіх пацієнтів, які отримували диметилфумарат у дозі 240 мг двічі на день, не мали рецидиву. Для пацієнтів, які безперервно отримували лікування двічі на день у всіх 3 дослідженнях, скоригована річна частота рецидивів становила 0,187 (95 % ДІ: 0,156, 0,224) у дослідженнях DEFINE та CONFIRM і 0,141 (95 % ДІ: 0,119, 0,167) у дослідженні ENDORSE. Для пацієнтів, які раніше отримували плацебо, скоригована річна частота рецидивів знизилась з 0,330 (95% ДІ: 0,266, 0,408) у дослідженнях DEFINE та CONFIRM до 0,149 (95% ДІ: 0,116, 0,190) у дослідженні ENDORSE.

У дослідженні ENDORSE у більшості пацієнтів ($> 75\%$) не було підтверджено прогресування інвалідності (виміряне як 6-ти місячне стійке прогресування інвалідності). Об'єднані результати трьох досліджень продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, спостерігалися стабільні та низькі показники підтвердженого прогресування інвалідності з незначним підвищенням середніх балів за шкалою EDSS у дослідженні ENDORSE. Оцінки за даними МРТ (до 6-го року, включаючи 752 пацієнтів, які раніше були включені в МРТ-когорту досліджень DEFINE та CONFIRM, показали, що у більшості пацієнтів (приблизно 90%) не було уражень, що підсилюються Gd. Протягом 6 років середня скоригована кількість нових або нещодавно збільшених уражень T2 та нових уражень T1 залишалася низькою.

Ефективність у пацієнтів з високою активністю захворювання:

У дослідженнях DEFINE та CONFIRM було виявлено стабільний ефект лікування на рецидиви у підгрупі пацієнтів з високою активністю захворювання, тоді як ефект на час до 3-місячного стійкого прогресування інвалідності не був чітко встановлений. Згідно з дизайном досліджень, висока активність захворювання була визначена наступним чином:

- Пацієнти з 2 або більше рецидивами протягом одного року та з одним або більше вогнищами, що підсилюються Gd, на МРТ головного мозку ($n = 42$ в DEFINE; $n = 51$ в CONFIRM) або
- Пацієнти, які не відповідали на повний та адекватний курс (принаймні один рік лікування) бета-інтерфероном, мали принаймні 1 рецидив протягом попереднього року під час терапії та принаймні 9 гіперінтенсивних уражень T2 на МРТ черепа або принаймні 1 ураження з контрастуванням Gd, або пацієнти, у яких частота рецидивів протягом попереднього року залишилася незмінною або збільшилася порівняно з попереднім 2 роки ($n=177$ у DEFINE; $n=141$ у CONFIRM).

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність диметилфумарату у дітей з РРРС оцінювалася в рандомізованому, відкритому, активно контрольованому (інтерферон бета-1а) паралельному груповому дослідженні у пацієнтів з РРРС віком від 10 до 18 років. Сто п'ятдесят пацієнтів були рандомізовані для отримання диметилфумарату (240 мг двічі на день перорально) або інтерферону бета-1а (30 мкг внутрішньом'язово раз на тиждень) протягом 96 тижнів. Первинною кінцевою точкою була частка пацієнтів без нових або нещодавно збільшених гіперінтенсивних уражень Т2 на МРТ головного мозку на 96-му тижні. Основною вторинною кінцевою точкою була кількість нових або нещодавно збільшених гіперінтенсивних уражень Т2 на МРТ головного мозку на 96-му тижні. Наведено описові статистичні дані, оскільки попередньо не було заплановано підтверджувальної гіпотези для первинної кінцевої точки.

Частка пацієнтів у популяції ІТТ без нових або нещодавно збільшених уражень Т2 на МРТ на 96-му тижні порівняно з вихідним рівнем становила 12,8 % для диметилфумарату проти 2,8 % у групі інтерферону бета-1а. Середня кількість нових або нещодавно збільшених уражень Т2 на 96-му тижні порівняно з вихідним рівнем, скоригована з урахуванням вихідної кількості уражень Т2 та віку (популяція ІТТ, за винятком пацієнтів без МРТ-вимірювань), становила 12,4 для диметилфумарату та 32,6 для інтерферону бета-1а.

Імовірність клінічного рецидиву становила 34 % у групі диметилфумарату та 48 % у групі інтерферону бета-1а на кінець 96-тижневого відкритого періоду дослідження.

Профіль безпеки у педіатричних пацієнтів (віком від 13 до 18 років), які отримували диметилфумарат, якісно відповідав профілю, раніше спостереженому у дорослих пацієнтів (див. розділ 4.8).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Диметилфумарат, що вводиться перорально, піддається швидкому пресистемному гідролізу під дією естераз і перетворюється на свій первинний метаболіт, монометилфумарат, який також є активним. Диметилфумарат не піддається кількісному визначенню в плазмі після перорального введення диметилфумарату. Тому всі фармакокінетичні аналізи, пов'язані з диметилфумаратом, проводилися з використанням концентрацій монометилфумарату в плазмі. Фармакокінетичні дані були отримані у пацієнтів з розсіяним склерозом та здорових добровольців.

Абсорбція

T_{max} монометилфумарату становить від 2 до 2,5 годин. Оскільки тверді капсули диметилфумарату, стійкі до дії шлункового соку, містять міні-таблетки, захищені кишковорозчинною оболонкою, абсорбція починається тільки після того, як вони залишають шлунок (зазвичай менше ніж за 1 годину). Після прийому 240 мг двічі на день під час їжі середній піковий рівень (C_{max}) становив 1,72 мг/л, а загальна площа під кривою (AUC) експозиції становила 8,02 год.мг/л у пацієнтів з розсіяним склерозом. Загалом, C_{max} та AUC збільшувалися приблизно пропорційно до дози в досліджуваному діапазоні доз (від 120 мг до 360 мг). У пацієнтів з розсіяним склерозом дві дози по 240 мг вводили з інтервалом 4 години в рамках режиму дозування тричі на день. Це призвело до мінімального накопичення експозиції, що спричинило збільшення середнього значення C_{max} на 12 % порівняно з дозуванням двічі на день (1,72 мг/л для дозування двічі на день порівняно з 1,93 мг/л для дозування тричі на день) без наслідків для безпеки.

Харчування не має клінічно значущого впливу на експозицію диметилфумарату. Однак диметилфумарат слід приймати під час їжі через поліпшену переносимість щодо почервоніння або шлунково-кишкових побічних ефектів (див. розділ 4.2).

Розподіл

Видимий об'єм розподілу після перорального прийому 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 людей диметилфумарат інтенсивно метаболізується, при цьому менше 0,1 % дози виводиться з сечею у вигляді незміненого диметилфумарату. Спочатку він метаболізується естеразами, які широко поширені в шлунково-кишковому тракті, крові та тканинах, перш ніж потрапити в системний кровообіг. Подальший метаболізм відбувається через цикл трикарбонових кислот без участі системи цитохрому P450 (CYP). Дослідження одноразової дози 240 мг 14C-диметилфумарату виявило глюкозу як основний метаболіт у плазмі крові людини. Інші циркулюючі метаболіти включали фумарову кислоту, лимонну кислоту та монометилфумарат. Подальший метаболізм фумарової кислоти відбувається через цикл трикарбонових кислот, причому основним шляхом виведення є видихання CO₂.

Виведення

Виведення CO₂ є основним шляхом елімінації диметилфумарату, що становить 60 % дози. Елімінація нирками та фекаліями є вторинними шляхами елімінації, що становлять відповідно 15,5 % та 0,9 % дози.

Термінальний період напіввиведення монометилфумарату є коротким (приблизно 1 година), і через 24 години у більшості осіб в крові не виявляється циркулюючий монометилфумарат. Накопичення диметилфумарату або монометилфумарату не відбувається при багаторазовому прийомі диметилфумарату в терапевтичних дозах.

Лінійність

Експозиція диметилфумарату збільшується приблизно пропорційно дози при одноразовому та багаторазовому прийомі в досліджуваному діапазоні доз від 120 мг до 360 мг.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

За результатами аналізу дисперсії (ANOVA), маса тіла є основною коваріатою експозиції (за C_{max} та AUC) у пацієнтів з PPPC, але не впливає на показники безпеки та ефективності, оцінені в клінічних дослідженнях.

Стать та вік не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику диметилфумарату. Фармакокінетика у пацієнтів віком 65 років і старше не досліджувалася.

Порушення функції нирок

Оскільки нирковий шлях є вторинним шляхом виведення диметилфумарату, що становить менше 16 % від введеної дози, оцінка фармакокінетики у осіб з нирковою недостатністю не проводилася.

Печінкова недостатність

Оскільки диметилфумарат і монометилфумарат метаболізуються естеразами без участі системи CYP450, оцінка фармакокінетики у осіб з печінковою недостатністю не проводилася.

Головний лікар *Григорій І*

Діти

Фармакокінетичний профіль 240 мг диметилфумарату двічі на день оцінювали в невеликому відкритому неконтрольованому дослідженні у пацієнтів з РРРС віком від 13 до 17 років (n = 21). фармакокінетика диметилфумарату у цих підлітків відповідала раніше спостережуваній у дорослих пацієнтів (C_{\max} : $2,00 \pm 1,29$ мг/л; $AUC_{0-12 \text{ год}}$: $3,62 \pm 1,16$ год.мг/л, що відповідає загальній добовій AUC 7,24 год.мг/л).

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Побічні реакції, описані в розділах «Токсикологія» та «Репродуктивна токсичність» нижче, не спостерігалися в клінічних дослідженнях, але були виявлені у тварин при рівнях експозиції, подібних до клінічних рівнів експозиції.

Генотоксичність

Диметилфумарат і монометилфумарат дали негативні результати в серії тестів *in vitro* (Ames, хромосомна аберація в клітинах ссавців). Диметилфумарат дав негативний результат в тесті на мікроядра *in vivo* у щурів.

Канцерогенез

Дослідження канцерогенності диметилфумарату проводилися протягом 2 років на мишах і щурах. Диметилфумарат вводили перорально в дозах 25, 75, 200 і 400 мг/кг/день мишам і в дозах 25, 50, 100 і 150 мг/кг/день щурам.

У мишей частота випадків раку ниркових каналців збільшилася при дозі 75 мг/кг/день, що еквівалентно експозиції (AUC) рекомендованій дозі для людини. У щурів частота випадків раку ниркових каналців та аденоми лейдигових клітин ячок збільшилася при дозі 100 мг/кг/день, що приблизно в 2 рази перевищує експозицію, рекомендовану для людини. Значення цих результатів для ризику для людини невідоме.

Частота виникнення плоскоклітинної папіломи та карциноми в негландулярній частині шлунка (передшлунку) була підвищена при експозиції, еквівалентній рекомендованій дозі для людини у мишей, та нижче експозиції, еквівалентній рекомендованій дозі для людини у щурів (на основі AUC). Передшлунок у гризунів не має аналога у людини.

Токсикологія

Неклінічні дослідження на гризунах, кролях і мавпах проводилися з використанням суспензії диметилфумарату (диметилфумарат у 0,8 % гідроксипропілметилцелюлозі), що вводилася перорально за допомогою зонда. Дослідження хронічної токсичності у собак проводилося з пероральним введенням капсул диметилфумарату.

Після багаторазового перорального введення диметилфумарату мишам, щурам, собакам і мавпам були виявлені зміни в нирках. У всіх видів тварин спостерігалася регенерація епітелію ниркових каналців, що свідчить про пошкодження. У щурів, яким препарат вводили протягом усього життя (дослідження тривало 2 роки), спостерігалася гіперплазія ниркових каналців. У собак, які протягом 11 місяців щодня отримували пероральні дози диметилфумарату, при дозі, що в 3 рази перевищувала рекомендовану на основі AUC , було розраховано, що атрофія кори нирок досягла 10 %.

був у 3 рази вищим за рекомендовану дозу на основі AUC . У мавп, які отримували щоденні пероральні дози диметилфумарату протягом 12 місяців, некроз окремих клітин спостерігався при дозі, у 2 рази вищій за рекомендовану на основі AUC . Інтерстиціальний фіброз та атрофія кори

спостерігалися при дозі, у 6 разів вищій за рекомендовану на основі АUC. Значення цих результатів для людей невідоме.

У яєчках у щурів і собак спостерігалася дегенерація сім'яного епітелію. Ці результати були отримані при приблизно рекомендованій дозі у щурів і в 3 рази перевищували рекомендовану дозу у собак (на основі АUC). Значення цих результатів для людини невідоме.

Результати досліджень передшлунка мишей і щурів, що тривали 3 місяці і більше, показали гіперплазію та гіперкератоз плоского епітелію, запалення, а також папілому та карциному плоских клітин. Передшлунок мишей і щурів не має аналогів у людини.

Токсичність для репродукції та розвитку

Пероральне введення диметилфумарату самцям щурів у дозах 75, 250 та 375 мг/кг/день до та під час спарювання не мало впливу на чоловічу фертильність аж до найвищої випробуваної дози (щонайменше у 2 рази перевищує рекомендовану дозу на основі АUC). Пероральне введення диметилфумарату самкам щурів у дозах 25, 100 і 250 мг/кг/день до і під час спарювання, а також продовження введення до 7-го дня вагітності, спричинило зменшення кількості стадій еструсу за 14 днів і збільшення кількості тварин із подовженим дієструсом при найвищій випробуваній дозі (в 11 разів перевищує рекомендовану дозу на основі АUC). Однак ці зміни не вплинули на фертильність або кількість життєздатних плодів.

Було показано, що диметилфумарат проникає через плацентарну мембрану в кров плода у щурів і кроликів, причому співвідношення концентрацій у плазмі плода до концентрацій у плазмі матері становить відповідно 0,48 до 0,64 і 0,1. При будь-якій дозі диметилфумарату у щурів або кроликів не було виявлено жодних вад розвитку. Введення диметилфумарату в дозах 25, 100 і 250 мг/кг/день вагітним щурам у період органогенезу призвело до побічних ефектів у матері при дозі, що в 4 рази перевищувала рекомендовану дозу на основі АUC, а також до низької ваги плода і затримки окостеніння (плюсневих кісток і фаланг задніх кінцівок) при дозі, що в 11 разів перевищувала рекомендовану дозу на основі АUC. Зниження маси тіла плода та затримка окостеніння вважалися вторинними щодо материнської токсичності (зниження маси тіла та споживання їжі).

Пероральне введення диметилфумарату в дозах 25, 75 і 150 мг/кг/день вагітним кроликам під час органогенезу не мало впливу на розвиток ембріонів і плодів і призвело до зниження маси тіла матері при дозі, що в 7 разів перевищувала рекомендовану, та до збільшення кількості викиднів при дозі, що в 16 разів перевищувала рекомендовану, на основі АUC.

Пероральне введення диметилфумарату в дозах 25, 100 і 250 мг/кг/день щурам під час вагітності та лактації призвело до зниження маси тіла у потомства F1 та затримки статевого дозрівання у самців F1 при дозі, що в 11 разів перевищувала рекомендовану, на основі АUC. Не було виявлено впливу на фертильність потомства F1. Зниження маси тіла потомства вважалося вторинним щодо материнської токсичності.

Токсичність у молодих тварин

Два дослідження токсичності у молодих щурів з щоденним пероральним введенням диметилфумарату з 28-го дня після народження (PND) до 90-93-го дня після народження (що еквівалентно приблизно 3 рокам і старше у людей) виявили подібну токсичність для нирок і передшлунка, як і у дорослих тварин. У першому дослідженні диметилфумарат не впливав на розвиток, нейроповедінку або фертильність самців і самок при найвищій дозі 140 мг/кг/день (приблизно в 4,6 рази перевищує рекомендовану дозу для людей на основі обмежених даних АUC у педіатричних пацієнтів). Аналогічно, у другому дослідженні на молодих самцях щурів не було виявлено впливу на чоловічі репродуктивні та допоміжні органи при найвищій дозі диметилфумарату 375 мг/кг/день (приблизно в 15 разів більше передбачуваної АUC при

Головковенко Ірина І

рекомендованій педіатричній дозі). Однак у молодих самців щурів було виявлено зниження мінерального вмісту та щільності кісток у стегновій кістці та поперекових хребцях. Зміни щільності кісткової тканини також спостерігалися у молодих щурів після перорального введення диросімілфумарату, іншого фумарового ефіру, який метаболізується до того самого активного метаболіту монометилфумарату *in vivo*. NOAEL для змін щільності кісткової тканини у молодих щурів приблизно в 1,5 раза перевищує передбачувану AUC при рекомендованій педіатричній дозі. Можливий зв'язок між впливом на кістки до зниження маси тіла, але не можна виключити прямий вплив. Результати дослідження кісток мають обмежене значення для дорослих пацієнтів. Значення для педіатричних пацієнтів невідоме.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Склад капсули (міні-таблетки з кишковорозчинною оболонкою)

Силіцифікована целюлоза мікрокристалічна
Тальк
Натрію кроскармелоза
Кремнію діоксид колоїдний безводний
Магнію стеарат
Сополімер метакрилової кислоти та метилметакрилату (1:1)
Триетилцитрат
Сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) дисперсія 30 %

Склад оболонка капсули твердої:

Желатин
Титану діоксид (E 171)
Барвник діамантовий синій FCF (E 133)
Заліза оксид чорний (E 172)
Заліза оксид жовтий (E 172)

Склад чорнила чорного:

Шелак (E 904)
Заліза оксид чорний (E 172)
Калію гідроксид (E525)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки

6.4 Особливі заходи безпеки при зберіганні

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Налогове відомство Ірина Д

6.5 Характер і вміст контейнера

Капсули 120 мг:

14 капсул у блістері ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алюмінію.

14x1 капсули в перфорованих блістерах з ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алюмінію.

Капсули 240 мг:

56 або 168 капсул у блістерах ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алюмінію.

56x1 або 168x1 капсул у перфорованих блістерах з ПВХ/ПЕ/ПВДХ-Алюмінію.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

6.6 Особливі застереження щодо утилізації

Невикористані лікарські засоби або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6-ий поверх, 08039 Барселона, Іспанія

8.НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Капсули 120 мг:

EU/1/24/1811/001

EU/1/24/1811/002

Капсули 240 мг:

EU/1/24/1811/003

EU/1/24/1811/004

EU/1/24/1811/005

EU/1/24/1811/006

9.ДАТА ПЕРШОГО ПОСВІДЧЕННЯ/ООНОВЛЕННЯ ПОСВІДЧЕННЯ

Дата першого посвідчення: 22 квітня 2024 р.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів <https://www.ema.europa.eu>.

*Цей документ перекладено на українську мову
Застенко Іларією Корівиною, перекладачем ТОВ
„Транслайн Україна“*

25

Головувачка Ірина І