

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten  
Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Skilarence 30 mg

Jede magensaftresistente Tablette enthält 30 mg Dimethylfumarat.

### Skilarence 120 mg

Jede magensaftresistente Tablette enthält 120 mg Dimethylfumarat.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

#### Skilarence 30 mg

Jede magensaftresistente Tablette enthält 34,2 mg Lactose (als Monohydrat).

#### Skilarence 120 mg

Jede magensaftresistente Tablette enthält 136,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Tablette.

### Skilarence 30 mg

Weiß, beschichtete, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von ca. 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg

Blaue, beschichtete, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von ca. 11,6 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Skilarence wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Skilarence ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

#### Dosierung

Zur Verbesserung der Verträglichkeit wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Anfangsdosis zu beginnen und diese im Folgenden schrittweise zu steigern. In der ersten Woche wird Skilarence 30 mg einmal täglich eingenommen (1 Tablette abends). In der zweiten Woche wird Skilarence 30 mg zweimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens und 1 abends). In der dritten Woche wird Skilarence 30 mg dreimal täglich eingenommen (1 Tablette morgens, 1 mittags und 1 abends). Ab der vierten Woche wird die Behandlung auf eine einzige Tablette Skilarence 120 mg abends umgestellt. Diese Dosis wird dann in den folgenden fünf Wochen um jeweils eine Tablette Skilarence 120 mg pro Woche durch Einnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten gesteigert, wie in der untenstehenden Tabelle abgebildet. Die zulässige maximale Tagesdosis beträgt 720 mg (3 x 2 Tabletten Skilarence 120 mg).

Woche	Anzahl der Tabletten			Gesamttagesdosis (mg) Dimethylfumarat
	Morgens	Mittags	Abends	
<b>Skilarence 30 mg</b>				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
<b>Skilarence 120 mg</b>				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Wenn eine bestimmte Dosissteigerung nicht vertragen wird, kann die Dosis vorübergehend auf die zuletzt vertragene Dosis reduziert werden.

Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich. Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

Dosisänderungen können auch notwendig sein, falls abnormale Laborwerte beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Ältere Patienten*

In klinischen Studien mit Skilarence waren nicht ausreichend viele Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren anders ansprechen (siehe Abschnitt 5.2). Auf Grundlage der Pharmakologie von Dimethylfumarat ist nicht zu erwarten, dass eine generelle Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich ist.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Leberfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skilarence bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Skilarence in dieser Altersstufe vor.

#### Art der Anwendung

Skilarence ist zum Einnehmen bestimmt. Skilarence-Tabletten müssen im Ganzen mit Flüssigkeit während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit geschluckt werden.

Die Beschichtung der magensaftresistenten Tabletten soll einer Reizung des Magens vorbeugen. Deshalb dürfen die Tabletten nicht zerstoßen, zerteilt, aufgelöst oder gekaut werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.
- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hämatologie

Skilarence kann die Leukozyten- und Lymphozytenzahl senken (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Skilarence bei Patienten mit vorbestehender niedriger Leukozyten- oder Lymphozytenzahl wurde nicht untersucht.

#### *Vor der Behandlung*

Vor Beginn einer Behandlung mit Skilarence muss ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild und Thrombozytenzahl) vorliegen. Bei Vorliegen einer Leukopenie mit Werten unter  $3,0 \times 10^9/l$  (entspricht 3000/Mikroliter) oder einer Lymphopenie mit Werten unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) oder sonstigen pathologischen Werten sollte keine Behandlung begonnen werden.

#### *Während der Behandlung*

Während der Behandlung ist alle 3 Monate ein großes Blutbild mit Differentialblutbild zu erstellen. In den folgenden Fällen besteht Handlungsbedarf:

*Leukopenie:* Bei Feststellung einer signifikanten Verminderung der Gesamtzahl der Leukozyten sollte die Situation sorgfältig überwacht werden; bei Werten unter  $3,0 \times 10^9/l$  (entspricht 3000/Mikroliter) sollte die Behandlung mit Skilarence abgebrochen werden.

*Lymphopenie:* Wenn die Lymphozytenzahl auf unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) fällt, aber  $\geq 0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) ist, sollten monatlich die Blutwerte kontrolliert werden, bis sie bei zwei aufeinander folgenden Blutuntersuchungen wieder auf mindestens  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) angestiegen sind. Ab diesem Zeitpunkt kann die Blutkontrolle wieder alle 3 Monate erfolgen. Wenn die Lymphozytenzahl auf unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) fällt, muss die Blutuntersuchung wiederholt werden. Wenn sich dabei bestätigt, dass der Wert unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) liegt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten nach dem Abbruch der Behandlung überwacht werden, bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich liegt (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Sonstige hämatologische Erkrankungen:*

Die Behandlung sollte abgebrochen werden und Vorsicht ist geboten, wenn weitere pathologische Werte auftreten. Auf jeden Fall sollten die entsprechenden Blutwerte überwacht werden, bis sie wieder im Normbereich liegen.

#### Infektionen

Skilarence ist ein Immunmodulator und könnte sich auf die Abwehrreaktion des Immunsystems bei Infektionen auswirken. Bei Patienten mit vorbestehenden Infektionen von klinischer Relevanz sollte der Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit Skilarence erst nach dem Abklingen der Infektion begonnen werden sollte. Wenn ein Patient während der Behandlung mit Skilarence eine Infektion entwickelt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden und vor Wiederbeginn der Therapie sollten die Nutzen und Risiken neu bewertet werden. Patienten, die Skilarence erhalten, sollten angewiesen werden, bei Infektionssymptomen einen Arzt zu konsultieren.

### *Opportunistische Infektionen / progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)*

Bei der Anwendung anderer Dimethylfumarat-haltiger Arzneimittel wurden Fälle opportunistischer Infektionen, insbesondere von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). PML ist eine durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufene opportunistische Infektion, die tödlich sein oder zu schweren Behinderungen führen kann. PML wird wahrscheinlich von einer Kombination aus mehreren Faktoren verursacht.

Eine frühere Infektion mit JCV gilt als Voraussetzung für die Entwicklung von PML. Risikofaktoren sind u. a. eine frühere immunsuppressive Behandlung und das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen (wie z. B. einiger Autoimmunerkrankungen oder maligner hämatologischer Erkrankungen). Ein modifiziertes oder geschwächtes Immunsystem sowie genetische oder Umweltfaktoren können ebenfalls Risikofaktoren darstellen.

Ebenfalls gilt eine persistierende mittelschwere oder schwere Lymphopenie während der Behandlung mit Dimethylfumarat als Risikofaktor für PML. Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten in Bezug auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, insbesondere auf PML-Symptome, überwacht werden. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig, sie verschlimmern sich innerhalb von Tagen bis Wochen und äußern sich beispielsweise als progressive Schwäche auf einer Körperseite oder Schwerfälligkeit von Gliedmaßen, als Sehstörung und Veränderungen des Denkens, des Gedächtnisses und der Orientierung und führen zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen. Bei einem Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Skilarence umgehend abgebrochen werden und entsprechende weitere neurologische und radiologische Untersuchungen sind durchzuführen.

### Frühere und begleitende immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Es liegen nur wenige Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence bei Patienten vor, die zuvor mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien behandelt wurden. Bei einer Umstellung eines Patienten von einer derartigen Therapie auf Skilarence sollten Halbwertszeit und Wirkweise der anderen Therapie berücksichtigt werden, um additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden.

Es liegen keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence vor, wenn es gleichzeitig mit anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

### Vorbestehende gastrointestinale Erkrankung

Skilarence wurde nicht bei Patienten mit vorbestehender gastrointestinaler Erkrankung untersucht. Skilarence ist bei Patienten mit schwerer gastrointestinaler Erkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gastrointestinale Verträglichkeit kann durch Einhalten des Dosistitutionsplans bei Beginn der Behandlung mit Skilarence und durch Einnahme von Skilarence mit einer Mahlzeit verbessert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

### Nierenfunktion

Da die Ausscheidung über die Nieren eine untergeordnete Rolle bei der Clearance von Skilarence aus dem Plasma spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die pharmakokinetischen Eigenschaften beeinflusst. Aus diesem Grund ist eine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht zu erwarten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

In der Placebo-kontrollierten klinischen Phase III-Studie konnte während der Therapie in den verschiedenen Behandlungsgruppen keine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet werden. Skilarence wurde jedoch nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht, und im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung von Fumarsäureestern wurden einige Fälle von Nierentoxizität gemeldet. Daher ist Skilarence bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate sollte die Nierenfunktion (z. B. Kreatinin, Blut-

Harnstoff-Stickstoff und Urinuntersuchung) überprüft werden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Nierenfunktion, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### *Fanconi-Syndrom*

Eine frühe Diagnose des Fanconi-Syndroms und der Abbruch der Behandlung mit Skilarence sind wichtig, um das Einsetzen einer Nierenfunktionsstörung und einer Osteomalazie zu verhindern, denn das Syndrom ist in der Regel reversibel. Die wichtigsten Anzeichen sind: Proteinurie, Glukosurie (bei normalem Blutzuckerspiegel), Hyperaminoazidurie und Phosphaturie (möglicherweise bei gleichzeitiger Hypophosphatämie). Eine Progression kann mit Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und proximaler Muskelschwäche einhergehen. In seltenen Fällen können eine hypophosphatämische Osteomalazie mit nicht lokalisierten Knochenschmerzen, erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und Belastungsbrüche auftreten. Es ist wichtig anzumerken, dass das Fanconi-Syndrom ohne erhöhte Kreatininwerte oder niedrige glomeruläre Filtrationsrate auftreten kann. Im Falle unklarer Symptome sollte das Fanconi-Syndrom in Betracht gezogen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

#### Leberfunktion

Skilarence wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es wird empfohlen, die Leberfunktion (SGOT, SGPT, Gamma-GT, AP) vor Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate zu überwachen, da bei einigen Patienten in der Phase III-Studie erhöhte Leberenzymwerte beobachtet wurden. Bei einer klinisch relevanten Veränderung der Leberwerte, insbesondere bei Fehlen alternativer Erklärungen, sollte eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### Flush-Symptomatik

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass in den ersten Wochen der Behandlung mit Skilarence möglicherweise Flush-Symptomatiken auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

#### Lactose

Skilarence enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Skilarence nicht einnehmen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Skilarence sollte in Kombination mit anderen systemischen Psoriasis-Therapien (z. B. Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Ciclosporin, Immunsuppressiva oder Zytostatika) nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Während der Behandlung mit Skilarence sollte die gleichzeitige Anwendung anderer Fumarsäurederivate (topisch oder systemisch) vermieden werden.

Eine gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen Substanzen (z. B. Methotrexat, Ciclosporin, Aminoglycoside, Diuretika, NSARs oder Lithium) kann bei Patienten, die Skilarence einnehmen, das Potenzial für renale Nebenwirkungen (z. B. Proteinurie) erhöhen.

In Fällen schwerwiegender oder anhaltender Diarrhö während der Behandlung mit Skilarence kann die Resorption anderer Arzneimittel beeinträchtigt sein. Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, deren Resorption im Gastrointestinaltrakt erfolgt. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann vermindert sein. Daher wird die Anwendung einer alternativen Barriermethode zur Empfängnisverhütung empfohlen, um ein mögliches Verhütungsversagen zu vermeiden (siehe Verschreibungsinformation des oralen Kontrazeptivums).

Der Konsum von starken alkoholischen Getränken (mehr als 30 % Alkoholgehalt) in großen Mengen sollte vermieden werden, weil dies zu erhöhten Auflösungs geschwindigkeiten von Skilarence und

damit zu häufigeren gastrointestinalen Nebenwirkungen führen kann.

Impfungen während der Behandlung mit Skilarence wurden nicht untersucht. Eine Immunsuppression gilt als Risikofaktor für die Anwendung von Lebendimpfstoffen. Das Risiko einer Impfung sollte gegen den Nutzen abgewogen werden.

Es gibt keine Hinweise auf eine Wechselwirkung von Skilarence mit Cytochrom P450 und den häufigsten Membrantransportproteinen. Daher ist keine Wechselwirkung mit Arzneimitteln zu erwarten, die durch dieses System verstoffwechselt oder transportiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Skilarence bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessene Verhütungsmethode verwenden, wird nicht empfohlen. Bei Patientinnen, bei denen während der Behandlung mit Skilarence Diarrhö auftritt, kann die Wirkung oraler Kontrazeptiva reduziert sein und möglicherweise sind zusätzliche Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

##### Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dimethylfumarat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Skilarence ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dimethylfumarat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist Skilarence während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### Fertilität

Es liegen keine Daten aus klinischen oder tierexperimentellen Studien über die Wirkung von Skilarence auf die Fertilität vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit bzw. zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Skilarence hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Skilarence können Schwindel und Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit Skilarence in der klinischen Phase-III-Studie (1102) bei Psoriasis-Patienten beobachtet wurden, waren gastrointestinale Ereignisse (62,7 %), Flush-Symptomatik (20,8 %) und Lymphopenie (10,0 %). Die meisten Nebenwirkungen wurden als leicht betrachtet und führten nicht zum Abbruch der Studienbehandlung. Die einzigen Nebenwirkungen, die bei > 5 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, waren gastrointestinale Ereignisse. Empfehlungen zur Überwachung und zum klinischen Management von Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie bei Patienten auftraten, die mit Skilarence behandelt worden sind sowie Nebenwirkungen, die von einem ähnlichen Arzneimittel (Fumaderm) bekannt sind, welches Dimethylfumarat zusammen mit anderen Fumarsäureestern enthält.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkung</b>	<b>Häufigkeit</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie Leukopenie Eosinophilie Leukozytose Akute lymphatische Leukämie* Irreversible Panzytopenie*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Sehr selten Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verringerter Appetit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Parästhesie Schwindel* Progressive multifokale Leukenzephalopathie	Häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Flush-Symptomatik	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Abdominale Distension Bauchschmerzen Übelkeit Erbrechen Dyspepsie Obstipation Abdominelle Missempfindung Flatulenz	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem Brennendes Gefühl auf der Haut Pruritus Allergische Hautreaktion	Häufig Häufig Häufig Selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie Nierenversagen Fanconi-Syndrom*	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Hitzegefühl Asthenie	Häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzymwerte Erhöhte Serumkreatininwerte	Häufig Gelegentlich

\* Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Fumaderm berichtet worden sind, einem ähnlichen Arzneimittel, das Dimethylfumarat zusammen mit anderen Fumarsäureestern enthält.

\*\*Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden



## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Gastrointestinale Störungen*

Daten aus der klinischen Phase-III-Studie sowie aus der Literatur zeigen, dass Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Arzneimitteln mit Dimethylfumarat am ehesten während der ersten 2 bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Es konnten weder ein offensichtlicher Zusammenhang mit der Dosis noch Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkungen identifiziert werden. Diarrhö war bei Patienten, die Skilarence einnahmen, die häufigste Nebenwirkung (36,9 %). Diese führte bei ca. 10 % der Patienten zum Absetzen des Arzneimittels. Mehr als 90 % dieser Diarrhö-Ereignisse waren leicht bis mittelschwer (siehe Abschnitt 4.4).

### *Flush-Symptomatik*

Beobachtungen in der klinischen Phase-III-Studie sowie Daten aus der Literatur zeigen, dass Flush-Symptomatik am ehesten in den ersten Behandlungswochen auftritt und mit der Zeit tendenziell nachlässt. In der klinischen Studie kam es bei insgesamt 20,8 % der Patienten, die Skilarence erhielten, zur Flush-Symptomatik, die mehrheitlich von leichter Intensität war (siehe Abschnitt 4.4).

Veröffentlichte Daten aus der klinischen Erfahrung mit Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln zeigen, dass einzelne Flush-Episoden meist kurz nach Einnahme der Tabletten auftreten und innerhalb weniger Stunden wieder abklingen.

### *Hämatologische Veränderungen*

Daten aus der klinischen Phase-III-Studie sowie aus der Literatur zeigen, dass Veränderungen bei hämatologischen Parametern am ehesten während der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Dimethylfumarat auftreten. Insbesondere in der klinischen Studie gab es eine leichte Abnahme der mittleren Lymphozytenzahl zwischen den Wochen 3 und 5, die in Woche 12 ihren Höhepunkt erreichte, als ungefähr ein Drittel der Patienten Lymphozytenwerte von unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter) hatte. Die mittleren und medianen Lymphozytenzahlen lagen während der klinischen Studie im Normbereich. In Woche 16 (Behandlungsende) wurde keine weitere Abnahme der Lymphozytenzahl verzeichnet. In Woche 16 der Behandlung wiesen 13/175 (7,4 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) auf. Bei den Besuchen zur Nachbeobachtung wurden nur dann Blutproben für die Bestimmung sicherheitsrelevanter Laborparameter entnommen, wenn beim vorhergegangenen Besuch Anomalien festgestellt worden waren. In der behandlungsfreien Nachbeobachtungsphase wurden 6 Monate nach Behandlungsende bei 1/29 (3,5 %) der Patienten und 12 Monate nach Behandlungsende bei 0/28 (0 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter  $0,7 \times 10^9/l$  (entspricht 700/Mikroliter) festgestellt. 12 Monate nach Behandlungsende hatten 3/28 (10,7 %) der Patienten Lymphozytenwerte von unter  $1,0 \times 10^9/l$  (entspricht 1000/Mikroliter), d. h. 3/279 (1,1 %) der Patienten, die eine Behandlung mit Skilarence begonnen hatten.

Bei der Gesamtleukozytenzahl zeigte sich ein Rückgang in Behandlungswoche 12. Der Wert erhöhte sich langsam wieder in Woche 16 (Behandlungsende). 12 Monate nach Behandlungsende lagen die Werte bei allen Patienten über  $3,0 \times 10^9/l$  (entspricht 3000/Mikroliter).

Bereits in Woche 3 wurden vorübergehend erhöhte Mittelwerte der Eosinophilen beobachtet, die ihren Höhepunkt in Woche 5 und 8 erreichten und in Woche 16 wieder bei den Baseline-Werten lagen.

Empfehlungen zur Überwachung und zum klinischen Management von hämatologischen Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 aufgeführt.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung angezeigt. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AX07

#### Wirkmechanismus

Die entzündungshemmenden und immunmodulierenden Wirkungen von Dimethylfumarat und seinem Metaboliten Monomethylfumarat sind nicht vollständig geklärt; jedoch wird angenommen, dass sie hauptsächlich auf der Wechselwirkung mit dem intrazellulär reduzierten Glutathion von Zellen beruhen, die direkt mit der Pathogenese von Psoriasis zusammenhängen. Die Wechselwirkung mit Glutathion führt zu einer Hemmung der Translokation in den Nukleus wie auch der transkriptionellen Aktivität des nukleären Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B = nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells).

Als Hauptaktivität von Dimethylfumarat und Monomethylfumarat wird ein immunmodulatorischer Effekt angenommen, der zu einer Verschiebung bei den T-Helferzellen (Th) vom Th1- und Th17-Profil zu einem Th2-Phänotypen führt. Die Produktion inflammatorischer Zytokine ist vermindert, einhergehend mit einer Induktion proapoptotischer Ereignisse, einer Hemmung der Keratinozytenproliferation, einer reduzierten Expression von Adhäsionsmolekülen und einer Verringerung des Entzündungsinfiltrats in den psoriatischen Plaques.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skilarence wurden in einer doppelblinden, dreiarmligen, placebo- und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie (1102) bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris untersucht. 704 Patienten erhielten randomisiert Skilarence, ein aktives Vergleichspräparat (Fumaderm, ein Kombinationsprodukt mit demselben Gehalt an Dimethylfumarat plus 3 Ethylhydrogenfumaratsalze), und Placebo im Verhältnis 2:2:1. Die Patienten begannen die Behandlung mit Tabletten, die entweder 30 mg/Tag Dimethylfumarat oder Placebo enthielten. Die Dosis wurde in beiden aktiven Behandlungsarmen auf ein Maximum von 720 mg/Tag titriert, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben. Bei Behandlungserfolg vor Erreichen der Höchstdosis von 720 mg/Tag Dimethylfumarat war keine weitere Dosissteigerung notwendig und die Dosis wurde langsam auf eine individuelle Erhaltungsdosis gesenkt. Bei individueller Unverträglichkeit gegenüber der erhöhten Dosis in den Wochen 4 bis 16 kehrte der betreffende Patient zur letzten Dosis zurück, die er seit Beginn von Woche 4 vertragen hatte. Diese wurde dann bis zum Behandlungsende (Woche 16) aufrechterhalten. Die Patienten erhielten die Behandlung bis zu 16 Wochen lang und wurden nach Ende der Behandlung über 12 Monate nachbeobachtet.

Die demografischen und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die meisten der 699 Patienten waren Kaukasier (99 %) und männlich (65 %); das Durchschnittsalter lag bei 44 Jahren. Der Großteil der Patienten (91 %) war unter 65 Jahre alt. Die meisten Patienten litten an mittelschwerer Psoriasis, basierend auf dem bei Baseline erhobenen PASI-Wert (*Psoriasis Area and Severity Index*) und der Beurteilung des Gesamtschweregrades der Erkrankung durch den Arzt (*Physician's Global Assessment*, PGA). Der mittlere PASI-Wert bei Baseline lag bei 16,35 und 60 % der Patienten wurden gemäß PGA als mittelschwer eingestuft. Die Mehrzahl der Patienten gab basierend auf dem Lebensqualitätsindex Dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) an, dass die Psoriasis eine „sehr große“ bzw. „extrem große“ Auswirkung auf ihr Leben habe, wobei der mittlere DLQI-Wert bei 11,5 lag.

Nach 16 Behandlungswochen erwies sich Skilarence – basierend auf einem PASI 75 und PGA-Wert „klares Hautbild“ bzw. „beinahe klares Hautbild“ – als überlegen gegenüber Placebo ( $p < 0,0001$ )

und – basierend auf einem PASI 75 – als nicht unterlegen (anhand einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 %) gegenüber dem aktiven Vergleichspräparat ( $p < 0,0003$ ).

#### Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit nach einer 16-wöchigen Behandlung in Studie 1102

Beurteilung	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
<b>Prüfung auf Überlegenheit vs. Placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-Wert	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Zweiseitiges 99,24%-KI	10,7; 33,7 <sup>a</sup>	13,5; 36,6 <sup>a</sup>	
<b>PGA-Wert „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-Wert	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Zweiseitiges 99,24%-KI	9,0; 31,0 <sup>a</sup>	13,3; 35,5 <sup>a</sup>	
	<b>Skilarence N=267</b>		<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Nichtunterlegenheit von Skilarence vs. Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
p-Wert		0,0003 <sup>b</sup>	
Einseitiges 97,5% - KI bei Wiederholungsbestimmung (unterer Grenzwert)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>PGA-Wert „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
p-Wert		0,0007 <sup>b</sup>	
Einseitiges 97,5% - KI bei Wiederholungsbestimmung (unterer Grenzwert)		-13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = Aktiver Komparator, ein Kombinationsarzneimittel mit demselben Gehalt an Dimethylfumarat plus 3 Ethylhydrogenfumaratsalze; KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit vorliegenden Daten; N = Anzahl der Patienten in der Population; PASI = *Psoriasis Area Severity Index*; PGA = globale Einschätzung durch den Arzt; <sup>a</sup>Überlegenheit von Skilarence vs. Placebo mit einer Differenz von 22,2 % bzgl. PASI 75 und von 20,0 % bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“, Überlegenheit von Fumaderm vs. Placebo mit einer Differenz von 25,0 % bzgl. PASI 75 und von 24,4 % bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“; <sup>b</sup>Nichtunterlegenheit von Skilarence vs. Fumaderm mit einer Differenz von -2,8 % bzgl. PASI 75 und von -4,4 % bzgl. des PGA-Werts „klares Hautbild“ oder „beinahe klares Hautbild“.

Beim Wirksamkeitsendpunkt einer mittleren, prozentualen Veränderung des PASI-Wertes gegenüber der Baseline gab es die Tendenz eines klinischen Ansprechens auf Skilarence bereits in Woche 3 (-11,8 %). Dieses wurde bis Woche 8 (-30,9 %) statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. Eine weitere Verbesserung trat bis Woche 16 (-50,8 %) auf.

Der Nutzen der Behandlung mit Skilarence bestätigte sich auch in den von den Patienten selbst wahrgenommenen Verbesserungen ihrer Lebensqualität. In Woche 16 wiesen Patienten, die Skilarence erhielten, einen geringeren mittleren DLQI-Wert im Vergleich zu Placebo auf (5,4 gegenüber 8,8).

2 Monate nach Behandlungsende wurde überprüft, ob es zum Rebound (definiert als Verschlechterung des PASI-Anfangswerts um  $\geq 125$  %) gekommen ist, und es zeigte sich, dass ein Rebound kein klinisch relevantes Phänomen der Behandlung mit Fumarsäureestern darstellt; ein Wiederanstieg wurde nur bei wenigen Patienten dokumentiert (Skilarence 1,1 % und aktives Vergleichsprodukt 2,2 % im Vergleich zu 9,3 % in der Placebogruppe).

Aktuell liegen keine Daten zur Langzeitwirksamkeit von Skilarence vor. In den pharmakokinetischen und klinischen Studien zeigte sich jedoch, dass die systemische Exposition, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Skilarence mit dem aktiven Dimethylfumarat-haltigen Vergleichsarzneimittel vergleichbar waren. Daher kann erwartet werden, dass auch die Langzeitwirksamkeit von Skilarence mit Dimethylfumarat-haltigen Produkten vergleichbar ist. Die Erhaltung der Langzeitwirksamkeit ist für andere Dimethylfumarat-haltige Produkte gut beschrieben. Daher ist davon auszugehen, dass der

mit Skilarence beobachtete Behandlungsnutzen nach 16 Wochen bei Patienten erhalten bleibt, die langfristig – mindestens 24 Monate – behandelt werden.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Skilarence eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in diesem Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach Einnahme kann Dimethylfumarat nicht im Plasma nachgewiesen werden, da es durch Esterasen schnell zu seinem aktiven Metaboliten Monomethylfumarat hydrolysiert wird. Nach der Einnahme einer einzelnen Skilarence 120 mg Tablette durch gesunde Probanden erreichte Monomethylfumarat Höchstkonzentrationen im Plasma von etwa 1325 ng/ml und 1311 ng/ml in nüchternem Zustand bzw. nach Nahrungsaufnahme. Die Einnahme von Skilarence zusammen mit Nahrung verzögerte die  $t_{\max}$  von Monomethylfumarat von 3,5 auf 9,0 Stunden.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Monomethylfumarat liegt bei etwa 50 %. Dimethylfumarat zeigt keine Bindungsaffinität an Serumproteine, was vermutlich zusätzlich zu seiner schnellen Elimination aus dem Kreislauf beiträgt.

### Biotransformation

Die Biotransformation von Dimethylfumarat erfolgt ohne Beteiligung von Cytochrom-P450-Isoenzymen. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Monomethylfumarat in der therapeutischen Dosis keines der Cytochrom-P450-Isoenzyme hemmt oder induziert. Es ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor von P-Glykoprotein und kein Inhibitor der häufigsten Membrantransportproteine. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Dimethylfumarat in einer therapeutischen Dosis CYP3A4/5 und BCRP nicht inhibiert und ein schwacher P-Glykoprotein-Inhibitor ist.

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Hydrolyse von Dimethylfumarat zu Monomethylfumarat bei einem pH-Wert von 8 (pH im Dünndarm) schnell erfolgt, nicht jedoch bei einem pH-Wert von 1 (pH im Magen). Ein Teil des gesamten Dimethylfumarats wird durch Esterasen gespalten oder im alkalischen Milieu des Dünndarms hydrolysiert. Weitere Studien haben gezeigt, dass Dimethylfumarat (und in geringerem Maße Monomethylfumarat) teilweise mit reduziertem Glutathion reagiert und ein Glutathion-Addukt bildet. Diese Addukte wurden in tierexperimentellen Studien in der Darmschleimhaut von Ratten und in geringerem Maße im Portalvenenblut nachgewiesen. Unkonjugiertes Dimethylfumarat lässt sich jedoch nach oraler Verabreichung nicht im Plasma von Tieren oder psoriasischen Patienten nachweisen. Unkonjugiertes Monomethylfumarat hingegen ist im Plasma nachweisbar. Eine Metabolisierung findet außerdem durch Oxidation über den Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus) statt, wobei Kohlendioxid und Wasser entstehen.

### Elimination

Das durch die Metabolisierung von Monomethylfumarat entstandene CO<sub>2</sub> wird über die Atemluft ausgeschieden. Dieses stellt den primären Eliminationsweg dar. Nur geringe Mengen an Monomethylfumarat werden über Urin oder Stuhl ausgeschieden. Der Anteil an Dimethylfumarat, der mit Glutathion reagiert und ein Glutathion-Addukt bildet, wird im Weiteren zu seiner Mercaptursäure verstoffwechselt, die dann über den Urin ausgeschieden wird.

Die ersichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit von Monomethylfumarat beträgt ungefähr 2 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Trotz der großen Unterschiede zwischen den Probanden erwies sich die anhand von AUC und C<sub>max</sub> gemessene Exposition nach der Gabe einer Einzeldosis von 4 Tabletten zu je 30 mg Dimethylfumarat (Gesamtdosis 120 mg) und 2 Tabletten zu je 120 mg Dimethylfumarat (Gesamtdosis 240 mg) generell

als dosisproportional.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da die Eliminierung über die Nieren eine untergeordnete Rolle bei der Gesamtclearance aus dem Plasma spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die pharmakokinetischen Eigenschaften von Skilarence beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. Da Dimethylfumarat durch Esterasen und das alkalische Milieu im Dünndarm ohne Beteiligung von Cytochrom P450 verstoffwechselt wird, ist kein Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Exposition zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Daten aus der nicht-klinischen Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität weisen nicht auf ein spezielles Risiko für Menschen hin.

#### Toxikologie

In präklinischen Studien wurde die Niere als hauptsächliches Zielorgan von Toxizität identifiziert. Die Nierenbefunde bei Hunden umfassten eine minimale bis mäßige tubuläre Hypertrophie, eine erhöhte Inzidenz und Schwere tubulärer Vakuolisierung und eine minimale bis leichte tubuläre Degeneration, die als toxikologisch relevant erachtet wurden. Als NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level*, die höchste Konzentration ohne Auftreten von Nebenwirkungen) wurde nach 3 Behandlungsmonaten eine Dosis von 30 mg/kg/Tag ermittelt, was beim Menschen bzgl. des AUC-Wertes dem 2,9-Fachen und bzgl. des  $C_{max}$ -Wertes dem 9,5-Fachen der systemischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis (720 mg/Tag) entspricht.

#### Reproduktionstoxizität

Es wurden weder Studien zur Fertilität noch zur prä- bzw. postnatalen Entwicklung mit Skilarence durchgeführt.

Während der Studie zur Entwicklung von Embryos/Föten bei Ratten beeinflusste die maternale Verabreichung von Dimethylfumarat nicht das Körpergewicht der Föten und führte zu keinen Fehlbildungen. Es gab jedoch eine erhöhte Anzahl von Föten mit den Variationen „überzähliger Leberlappen“ und „abnorme Stellung des Darmbeins“ bei maternal toxischen Dosen. Die NOAEL für die maternale und die embryo-fötale Toxizität lag bei 40 mg/kg/Tag, was beim Menschen bzgl. des AUC-Wertes dem 0,2-Fachen und bzgl. des  $C_{max}$ -Wertes dem 2,0-Fachen der systemischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis (720 mg/Tag) entspricht.

Es hat sich gezeigt, dass Dimethylfumarat bei Ratten über die Plazentamembran in das fetale Blut gelangt.

#### Kanzerogenität

Mit Skilarence wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. Auf der Grundlage vorliegender Daten, die darauf hinweisen, dass Fumarsäureester möglicherweise die mit der Entstehung von Nierentumoren zusammenhängenden Zellpfade aktivieren, kann eine potenzielle tumorerezeugende Aktivität exogen verabreichten Dimethylfumarats auf die Nieren nicht ausgeschlossen werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Skilarence 30 mg und Skilarence 120 mg

##### *Kern:*

Lactose-Monohydrat  
mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat

#### Skilarence 30 mg

##### *Beschichtung:*

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Talkum  
Triethylcitrat  
Titandioxid (E171)  
Simeticon

#### Skilarence 120 mg

##### *Beschichtung:*

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)  
Talkum  
Triethylcitrat  
Titandioxid (E171)  
Simeticon  
Indigocarmin (E132)  
Natriumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

#### Skilarence 30 mg

42, 70 und 210 magensaftresistente Tabletten in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

#### Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 und 400 magensaftresistente Tabletten in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Spanien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/17/1201/001  
EU/1/17/1201/002  
EU/1/17/1201/003  
EU/1/17/1201/004  
EU/1/17/1201/005  
EU/1/17/1201/006  
EU/1/17/1201/007  
EU/1/17/1201/008  
EU/1/17/1201/009  
EU/1/17/1201/010  
EU/1/17/1201/011  
EU/1/17/1201/012  
EU/1/17/1201/013  
EU/1/17/1201/014

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.

Ctra. Nacional II, Km. 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,  
08740, Spanien

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.>

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Skilarence in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen zuständigen Behörde eine Übereinkunft über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller sonstiger Aspekte des Programms, treffen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, die medizinischen Fachkreise über die Risiken schwerwiegender Infektionen, hauptsächlich von opportunistischen Infektionen wie etwa einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu informieren und Hinweise zur Überwachung von Anomalien der Lymphozyten- und Leukozytenwerte zu geben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Skilarence in den Verkehr gelangt, die medizinischen Fachpersonen, die Skilarence voraussichtlich verschreiben und ausgeben werden, Zugang zu dem folgenden Informationspaket erhalten.

- **Der Leitfaden für medizinische Fachpersonen** soll die folgenden Hauptbestandteile enthalten:
- Relevante Informationen über PML (z. B. Schweregrad, Intensität, Häufigkeit, Dauer des Zeitraums bis zum Auftreten, Reversibilität der UE, falls zutreffend)
- Detailangaben zu der Population mit erhöhtem PML-Risiko
- Detailangaben zu Maßnahmen zur Minimierung des PML-Risikos durch geeignete Überwachung und entsprechendes Management, einschließlich der Überwachung der Lymphozyten- und Leukozytenlaborwerte vor und während der Behandlung und der Kriterien für das Absetzen der Behandlung.
- Wichtige Hinweise, die bei der Beratung an die Patienten weiterzugeben sind

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON – SKILARENCE 30 mg MAGENSAFTRESISTENTE TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten  
Dimethylfumarat

**2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 30 mg Dimethylfumarat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

42 magensaftresistente Tabletten  
70 magensaftresistente Tabletten  
210 magensaftresistente Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Die Tabletten nicht zerstoßen, zerteilen, auflösen oder kauen.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/17/1201/001	42 Tabletten
EU/1/17/1201/013	70 Tabletten
EU/1/17/1201/014	210 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Skilarence 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE – SKILARENCE 30 mg MAGENSAFTRESISTENTE TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten  
Dimethylfumarat

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Almirall

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON – SKILARENCE 120 mg MAGENSAFTRESISTENTE TABLETTEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten  
Dimethylfumarat

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 120 mg Dimethylfumarat.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

40 magensaftresistente Tabletten  
70 magensaftresistente Tabletten  
90 magensaftresistente Tabletten  
100 magensaftresistente Tabletten  
120 magensaftresistente Tabletten  
180 magensaftresistente Tabletten  
200 magensaftresistente Tabletten  
240 magensaftresistente Tabletten  
300 magensaftresistente Tabletten  
360 magensaftresistente Tabletten  
400 magensaftresistente Tabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Die Tablette nicht zerstoßen, zerteilen, auflösen oder kauen.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Spanien

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/17/1201/002	40 Tabletten
EU/1/17/1201/003	70 Tabletten
EU/1/17/1201/004	90 Tabletten
EU/1/17/1201/005	100 Tabletten
EU/1/17/1201/006	120 Tabletten
EU/1/17/1201/007	180 Tabletten
EU/1/17/1201/008	200 Tabletten
EU/1/17/1201/009	240 Tabletten
EU/1/17/1201/012	300 Tabletten
EU/1/17/1201/010	360 Tabletten
EU/1/17/1201/011	400 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Skilarence 120 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
-------------------------------------------------------------------------------

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERFOLIE – SKILARENCE 120 mg MAGENSAFTRESISTENTE TABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten  
Dimethylfumarat

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Almirall

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Skilarence 30 mg magensaftresistente Tabletten** Dimethylfumarat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Skilarence und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skilarence beachten?
3. Wie ist Skilarence einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Skilarence aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Skilarence und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Skilarence?**

Skilarence ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dimethylfumarat enthält. Dimethylfumarat wirkt auf die Zellen des Immunsystems (die natürliche Abwehr des Körpers). Es verändert die Aktivität des Immunsystems und senkt die Produktion von Substanzen, die an der Entstehung von Psoriasis beteiligt sind.

##### **Wofür wird Skilarence angewendet?**

Skilarence-Tabletten werden angewendet, um mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen zu behandeln. Bei Psoriasis handelt es sich um eine Erkrankung, die verdickte, entzündete und gerötete Hautstellen verursacht, die oft von silbrigen Schuppen bedeckt sind.

Das Ansprechen auf Skilarence beginnt im Allgemeinen ab Woche 3 und verbessert sich mit der Zeit. Erfahrungen mit ähnlichen Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln zeigen einen Behandlungsnutzen von mindestens bis zu 24 Monaten.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skilarence beachten?**

##### **Skilarence darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dimethylfumarat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwere Probleme mit dem Magen oder Darm haben
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Skilarence einnehmen.

### Überwachung

Skilarence kann Probleme mit dem Blut, der Leber und den Nieren verursachen. Vor der Behandlung und dann regelmäßig während der Behandlung werden bei Ihnen Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Damit soll sichergestellt werden, dass diese Komplikationen bei Ihnen nicht auftreten und Sie dieses Arzneimittel weiterhin einnehmen können. Je nach den Ergebnissen dieser Blut- und Urinuntersuchungen kann Ihr Arzt die Skilarence-Dosis senken oder die Behandlung abbrechen.

### Infektionen

Weißer Blutkörperchen helfen dem Körper bei der Abwehr von Infektionen. Skilarence senkt möglicherweise die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben. Symptome sind u. a. Fieber, Schmerzen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitverlust und allgemeines Schwächegefühl. Wenn Sie vor Beginn oder während der Behandlung mit Skilarence an einer schweren Infektion leiden, wird Ihr Arzt Sie eventuell anweisen, Skilarence solange nicht einzunehmen, bis die Infektion abgeklungen ist.

### Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie Probleme mit dem Magen oder Darm haben bzw. hatten. Ihr Arzt wird Ihnen dann mitteilen, welche Vorsichtsmaßnahmen Sie während der Behandlung mit Skilarence befolgen müssen.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da es nicht an dieser Altersgruppe untersucht worden ist.

### **Einnahme von Skilarence zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- **Dimethylfumarat oder andere Fumarate:** Der Wirkstoff von Skilarence, Dimethylfumarat, wird auch in anderen Arzneimitteln wie etwa Tabletten, Salben und Badezusätzen verwendet. Sie dürfen keine anderen Arzneimittel anwenden, die Fumarate enthalten, um zu vermeiden, dass Sie zu viel davon anwenden.
- **Andere Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis,** wie zum Beispiel Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Ciclosporin oder sonstige Immunsuppressiva oder Zytostatika (Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen). Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Skilarence könnte das Risiko von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Immunsystem erhöhen.
- **Andere Arzneimittel, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können,** wie Methotrexat oder Ciclosporin (zur Behandlung von Psoriasis), Aminoglycoside (zur Behandlung von Infektionen), Diuretika (zur Erhöhung der Harnmenge), nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (zur Behandlung von Schmerzen) oder Lithium (zur Behandlung von bipolaren Störungen und Depressionen). Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Skilarence könnte das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren erhöhen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Skilarence starken oder anhaltenden Durchfall bekommen, könnten andere Arzneimittel nicht so gut wirken wie sie sollten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an starkem Durchfall leiden und wenn Sie besorgt sind, dass andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, nicht wirken könnten. Insbesondere, wenn Sie Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (die Pille) einnehmen, kann deren Wirkung reduziert sein und Sie müssen eventuell zusätzlich Barrieremethoden anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Lesen Sie die Anweisungen in der Packungsbeilage des von Ihnen angewendeten Verhütungsmittels.

Wenn Sie geimpft werden müssen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Bestimmte Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) können während der Behandlung mit Skilarence Infektionen verursachen. Ihr Arzt

kann Sie beraten, wie Sie am besten vorgehen.

#### **Skilarence zusammen mit Alkohol**

Nehmen Sie während der Behandlung mit Skilarence keine starken alkoholischen Getränke (mehr als 50 ml Spirituosen mit über 30 % Alkoholgehalt) zu sich, da es zu Wechselwirkungen zwischen dem Alkohol und diesem Arzneimittel kommen kann. Diese könnten Magen- und Darmprobleme verursachen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie Skilarence nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen, denn Skilarence kann dem Kind schaden. Wenden Sie wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung an, damit Sie während der Behandlung mit Skilarence nicht schwanger werden (siehe auch „Einnahme von Skilarence zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter oben). Stillen Sie nicht während der Behandlung mit Skilarence.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Skilarence kann sich geringfügig auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Nach der Einnahme von Skilarence ist Ihnen möglicherweise schwindelig oder Sie fühlen sich müde. Wenn Sie davon betroffen sind, seien Sie im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig.

#### **Skilarence enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Skilarence erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

#### **Skilarence enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Skilarence einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Dosierung**

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit einer niedrigen Dosierung beginnen (mit 30 mg Skilarence-Tabletten). Dieses hilft, Magenprobleme und andere Nebenwirkungen zu reduzieren. Ihre Dosis wird entsprechend der unten stehenden Tabelle wöchentlich erhöht (Wechsel zu 120 mg Skilarence-Tabletten ab Woche 4).

Behandlungswoche	Tablettenstärke	Wie viele Tabletten täglich einzunehmen sind			Tablettenanzahl pro Tag	Tägliche Gesamtdosis
		Morgens	Mittags	Abends		
1	30 mg	-	-	1	1	30 mg
2	30 mg	1	-	1	2	60 mg
3	30 mg	1	1	1	3	90 mg
4	120 mg	-	-	1	1	120 mg
5	120 mg	1	-	1	2	240 mg
6	120 mg	1	1	1	3	360 mg
7	120 mg	1	1	2	4	480 mg
8	120 mg	2	1	2	5	600 mg
9+	120 mg	2	2	2	6	720 mg

Ihr Arzt wird kontrollieren, wie sich Ihre Erkrankung nach Beginn der Einnahme von Skilarence bessert, und wird feststellen, ob bei Ihnen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wenn bei Ihnen nach einer Dosiserhöhung schwere Nebenwirkungen auftreten, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise empfehlen, vorübergehend wieder zur vorherigen Dosis zu wechseln. Wenn die Nebenwirkungen kein Problem darstellen, wird Ihre Dosis erhöht, bis Ihre Krankheit wirkungsvoll unter Kontrolle gebracht ist. Sie müssen dazu möglicherweise nicht die Höchstdosis von 720 mg pro Tag einnehmen. Sobald sich die Krankheit bei Ihnen ausreichend gebessert hat, beginnt der Arzt, die Tagesdosis von Skilarence allmählich auf die Dosis zu senken, die Sie benötigen, damit die Besserung aufrechterhalten bleibt.

#### **Art der Anwendung**

Skilarence-Tabletten werden zusammen mit Flüssigkeit im Ganzen geschluckt. Nehmen Sie Ihre Tabletten während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit ein. Skilarence-Tabletten dürfen nicht zerstoßen, zerteilt, aufgelöst oder gekaut werden, da eine spezielle Beschichtung eine Reizung des Magens verhindert.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Skilarence eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viele Skilarence-Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Skilarence vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein und setzen Sie die Einnahme des Arzneimittels genau so fort, wie es in dieser Packungsbeilage beschrieben ist oder gemäß Absprache mit Ihrem Arzt. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.



#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die plötzliche Rötung von Gesicht oder Körper, oft in Verbindung mit einem Hitzegefühl (Flush-Symptomatik), Durchfall, Magenprobleme und Übelkeit, bessern sich jedoch meist im Verlauf der Behandlung.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Skilarence auftreten können, sind allergische Reaktionen bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen; Nierenversagen oder eine Nierenerkrankung mit der Bezeichnung Fanconi-Syndrom oder eine schwere Gehirninfection mit der Bezeichnung progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Bezüglich der Symptome siehe die nachstehenden Angaben.

##### Allergische Reaktionen bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, können aber sehr schwerwiegend sein. Eine sehr häufige Nebenwirkung ist eine Rötung des Gesichts oder des Körpers (Flush-Symptomatik), die bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten kann. Wenn bei Ihnen jedoch eine solche Rötung zusammen mit einem der folgenden Anzeichen auftritt:

- Keuchatmung, Atmungsbeschwerden oder Kurzatmigkeit,
  - Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder der Zunge,
- müssen Sie die Einnahme von Skilarence beenden und umgehend mit Ihrem Arzt sprechen.

##### Infektion des Gehirns, PML genannt

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, aber schwerwiegende Infektion des Gehirns, die zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen kann. Wenn Sie eine neue oder zunehmende Schwäche auf einer Körperseite, Schwerfälligkeit, Veränderungen des Seh- oder Denkvermögens, Veränderung des Gedächtnisses, Verwirrtheit oder Persönlichkeitsveränderungen feststellen und diese Symptome mehrere Tage anhalten, nehmen Sie Skilarence nicht mehr ein und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

##### Fanconi-Syndrom

Das Fanconi-Syndrom ist eine seltene, aber schwerwiegende Nierenerkrankung, die unter Skilarence auftreten kann. Wenn Sie verstärktes Wasserlassen bemerken, Sie größeren Durst haben und mehr trinken als normalerweise, wenn Ihre Muskeln Ihnen schwächer erscheinen, Sie einen Knochenbruch erleiden oder auch nur Schmerzen haben, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, damit er diese Symptome näher untersuchen kann.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen feststellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen, die als Lymphozyten bezeichnet werden (Lymphopenie)
- Verringerung der Anzahl aller weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Rötung von Gesicht oder Körper mit Hitzegefühl (Flush-Symptomatik)
- Durchfall
- Blähungen, Bauchschmerzen oder -krämpfe
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der Anzahl aller weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Erhöhung der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen, die als Eosinophile bezeichnet werden
- Erhöhung der Anzahl bestimmter Enzyme im Blut (Untersuchung, die zur Beurteilung der Gesundheit der Leber dient)
- Erbrechen
- Verstopfung
- Blähungen (Flatulenz), Bauchbeschwerden, Verdauungsstörungen
- verminderter Appetit

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schwächegefühl
- Hitzegefühl
- ungewöhnliche Gefühle auf der Haut, wie zum Beispiel Jucken, Brennen, Stechen, Kitzeln oder Kribbeln
- rosafarbene oder rote Flecken auf der Haut (Erythem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwindel
- Übermäßige Eiweißausscheidung im Urin (Proteinurie)
- Anstieg des Serumkreatinins (eine Substanz im Blut, die zur Messung der Nierenfunktion verwendet wird)

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- allergische Hautreaktion

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- akute lymphatische Leukämie (eine Art von Blutkrebs)
- Verringerung der Anzahl aller Arten von Blutkörperchen (Panzytopenie)

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Gürtelrose

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Skilarence aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Skilarence 30 mg enthält**

- Der Wirkstoff ist Dimethylfumarat. Eine Tablette enthält 30 mg Dimethylfumarat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Talkum, Triethylcitrat, Titandioxid (E171) und Simecon.

### **Wie Skilarence 30 mg aussieht und Inhalt der Packung**

Skilarence 30 mg ist eine weiße, runde Tablette mit einem Durchmesser von ungefähr 6,8 mm. Skilarence 30 mg ist in Packungen mit 42, 70 und 210 magensaftresistenten Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Die Tabletten sind in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
E-08022 Barcelona  
Spanien  
Tel.: +34 93 291 30 00

### **Hersteller**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctr. Nacional II, Km. 593  
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien/Luxembourg/Luxemburg**

Almirall N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

### **България/Česká republika/Eesti/España/Hrvatska/Κύπρος/Latvija/Lietuva/ Magyarország/Malta/România/Slovenija/Slovenská republika**

Almirall, S.A., Τел./Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00  
Tel (Česká republika/Slovenská republika): +420 220 990 139

### **Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige**

Almirall ApS, Tlf/Puh/Tel: +45 70 25 75 75

### **Deutschland**

Almirall Hermal GmbH, Tel.: +49 (0)40 72704-0

### **Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

### **France**

Almirall SAS, Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

### **Ireland**

Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

### **Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

### **Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

### **Nederland**

Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

### **Österreich**

Almirall GmbH, Tel.: +43 (0)1/595 39 60

**Polska**

Almirall Sp.z o. o., Tel.: +48 22 330 02 57

**Portugal**

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel.: +351 21 415 57 50

**United Kingdom**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Skilarence 120 mg magensaftresistente Tabletten** Dimethylfumarat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Skilarence und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skilarence beachten?
3. Wie ist Skilarence einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Skilarence aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Skilarence und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist Skilarence?**

Skilarence ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dimethylfumarat enthält. Dimethylfumarat wirkt auf die Zellen des Immunsystems (die natürliche Abwehr des Körpers). Es verändert die Aktivität des Immunsystems und senkt die Produktion von Substanzen, die an der Entstehung von Psoriasis beteiligt sind.

##### **Wofür wird Skilarence angewendet?**

Skilarence-Tabletten werden angewendet, um mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen zu behandeln. Bei Psoriasis handelt es sich um eine Erkrankung, die verdickte, entzündete und gerötete Hautstellen verursacht, die oft von silbrigen Schuppen bedeckt sind.

Das Ansprechen auf Skilarence beginnt im Allgemeinen ab Woche 3 und verbessert sich mit der Zeit. Erfahrungen mit ähnlichen Dimethylfumarat-haltigen Arzneimitteln zeigen einen Behandlungsnutzen von mindestens bis zu 24 Monaten.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Skilarence beachten?**

##### **Skilarence darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Dimethylfumarat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie schwere Probleme mit dem Magen oder Darm haben
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben
- wenn Sie schwanger sind oder stillen

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Skilarence einnehmen.

##### Überwachung

Skilarence kann Probleme mit dem Blut, der Leber und den Nieren verursachen. Vor der Behandlung

und dann regelmäßig während der Behandlung werden bei Ihnen Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Damit soll sichergestellt werden, dass diese Komplikationen bei Ihnen nicht auftreten und Sie dieses Arzneimittel weiterhin einnehmen können. Je nach den Ergebnissen dieser Blut- und Urinuntersuchungen kann Ihr Arzt die Skilarence-Dosis senken oder die Behandlung abbrechen.

### Infektionen

Weißer Blutkörperchen helfen dem Körper bei der Abwehr von Infektionen. Skilarence senkt möglicherweise die Anzahl der weißen Blutkörperchen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben. Symptome sind Fieber, Schmerzen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Appetitverlust und allgemeines Schwächegefühl. Wenn Sie vor Beginn oder während der Behandlung mit Skilarence an einer schweren Infektion leiden, wird Ihr Arzt Sie eventuell anweisen, Skilarence solange nicht einzunehmen, bis die Infektion abgeklungen ist.

### Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie Probleme mit dem Magen oder Darm haben bzw. hatten. Ihr Arzt wird Ihnen dann mitteilen, welche Vorsichtsmaßnahmen Sie während der Behandlung mit Skilarence befolgen müssen.

### **Kinder und Jugendliche**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da es nicht an dieser Altersgruppe untersucht worden ist.

### **Einnahme von Skilarence zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- **Dimethylfumarat oder andere Fumarate:** Der Wirkstoff von Skilarence, Dimethylfumarat, wird auch in anderen Arzneimitteln wie etwa Tabletten, Salben und Badezusätzen verwendet. Sie dürfen keine anderen Arzneimittel anwenden, die Fumarate enthalten, um zu vermeiden, zu viel davon anzuwenden.
- **Andere Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis,** wie zum Beispiel Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Ciclosporin oder sonstige Immunsuppressiva oder Zytostatika (Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen). Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Skilarence könnte das Risiko von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Immunsystem erhöhen.
- **Andere Arzneimittel, die sich auf die Nierenfunktion auswirken können,** wie Methotrexat oder Ciclosporin (zur Behandlung von Psoriasis), Aminoglycoside (zur Behandlung von Infektionen), Diuretika (zur Erhöhung der Harnmenge), nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (zur Behandlung von Schmerzen) oder Lithium (zur Behandlung von bipolaren Störungen und Depressionen). Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Skilarence könnte das Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Nieren erhöhen.

Wenn Sie während der Behandlung mit Skilarence starken oder anhaltenden Durchfall bekommen, könnten andere Arzneimittel nicht so gut wirken wie sie sollten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an starkem Durchfall leiden und wenn Sie besorgt sind, dass andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, nicht wirken könnten. Insbesondere, wenn Sie Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (die Pille) einnehmen, kann deren Wirkung reduziert sein und Sie müssen eventuell zusätzlich Barrieremethoden anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Lesen Sie die Anweisungen in der Packungsbeilage des von Ihnen angewendeten Verhütungsmittels.

Wenn Sie geimpft werden müssen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber. Bestimmte Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) können während der Behandlung mit Skilarence Infektionen verursachen. Ihr Arzt kann Sie beraten, wie Sie am besten vorgehen.

**Skilarence zusammen mit Alkohol**

Nehmen Sie während der Behandlung mit Skilarence keine starken alkoholischen Getränke (mehr als 50 ml Spirituosen mit über 30 % Alkoholgehalt) zu sich, da es zu Wechselwirkungen zwischen dem Alkohol und diesem Arzneimittel kommen kann. Diese könnten Magen- und Darmprobleme verursachen.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie Skilarence nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden wollen, denn Skilarence kann dem Kind schaden. Wenden Sie wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung an, damit Sie während der Behandlung mit Skilarence nicht schwanger werden (siehe auch „Einnahme von Skilarence zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter oben).

Stillen Sie nicht während der Behandlung mit Skilarence.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Skilarence kann sich geringfügig auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Nach der Einnahme von Skilarence ist Ihnen möglicherweise schwindelig oder Sie fühlen sich müde. Wenn Sie davon betroffen sind, seien Sie im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig.

**Skilarence enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie Skilarence erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

**Skilarence enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**3. Wie ist Skilarence einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Dosierung**

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit einer niedrigen Dosierung beginnen (mit 30 mg Skilarence-Tabletten). Dieses hilft, Magenprobleme und andere Nebenwirkungen zu reduzieren. Ihre Dosis wird entsprechend der unten stehenden Tabelle wöchentlich erhöht (Wechsel zu 120 mg Skilarence-Tabletten ab Woche 4).

Behandlungswoche	Tablettenstärke	Wie viele Tabletten täglich einzunehmen sind			Tablettenanzahl pro Tag	Tägliche Gesamtdosis
		Morgens	Mittags	Abends		
1	30 mg	-	-	1	1	30 mg
2	30 mg	1	-	1	2	60 mg
3	30 mg	1	1	1	3	90 mg
4	120 mg	-	-	1	1	120 mg
5	120 mg	1	-	1	2	240 mg
6	120 mg	1	1	1	3	360 mg
7	120 mg	1	1	2	4	480 mg
8	120 mg	2	1	2	5	600 mg
9+	120 mg	2	2	2	6	720 mg

Ihr Arzt wird kontrollieren, wie sich Ihre Erkrankung nach Beginn der Einnahme von Skilarence bessert, und wird feststellen, ob bei Ihnen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wenn bei Ihnen nach der Dosiserhöhung schwere Nebenwirkungen auftreten, wird Ihnen Ihr Arzt möglicherweise empfehlen, vorübergehend wieder zur vorherigen Dosis zu wechseln. Wenn die Nebenwirkungen kein Problem darstellen, wird Ihre Dosis erhöht, bis Ihre Krankheit wirkungsvoll unter Kontrolle gebracht ist. Sie müssen dazu möglicherweise nicht die Höchstdosis von 720 mg pro Tag einnehmen. Sobald sich die Krankheit bei Ihnen ausreichend gebessert hat, beginnt der Arzt, die Tagesdosis von Skilarence allmählich auf die Dosis zu senken, die Sie benötigen, damit die Besserung aufrechterhalten bleibt.

#### **Art der Anwendung**

Skilarence-Tabletten werden zusammen mit Flüssigkeit im Ganzen geschluckt. Nehmen Sie Ihre Tabletten während oder unmittelbar nach einer Mahlzeit ein. Skilarence-Tabletten dürfen nicht zerstoßen, zerteilt, aufgelöst oder gekaut werden, da eine spezielle Beschichtung eine Reizung des Magens verhindert.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Skilarence eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viele Skilarence-Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Skilarence vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein und setzen Sie die Einnahme des Arzneimittels genau so fort, wie es in dieser Packungsbeilage beschrieben ist oder gemäß Absprache mit Ihrem Arzt. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Einige dieser Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die plötzliche Rötung von Gesicht oder Körper, oft in Verbindung mit einem Hitzegefühl (Flush-Symptomatik), Durchfall, Magenprobleme und Übelkeit, bessern sich jedoch meist im Verlauf der Behandlung.



Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die unter Skilarence auftreten können, sind allergische Reaktionen bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen; Nierenversagen oder eine Nierenerkrankung mit der Bezeichnung Fanconi-Syndrom oder eine schwere Gehirninfection mit der Bezeichnung progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Bezüglich der Symptome siehe die nachstehenden Angaben.

#### Allergische Reaktionen bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen sind selten, können aber sehr schwerwiegend sein. Eine sehr häufige Nebenwirkung ist eine Rötung des Gesichts oder des Körpers (Flush-Symptomatik), die bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten kann. Wenn bei Ihnen jedoch eine solche Rötung zusammen mit einem der folgenden Anzeichen auftritt:

- Keuchatmung, Atmungsbeschwerden oder Kurzatmigkeit,
  - Schwellung des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder der Zunge,
- müssen Sie die Einnahme von Skilarence beenden und umgehend mit Ihrem Arzt sprechen.

#### Infektion des Gehirns, PML genannt

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, aber schwerwiegende Infektion des Gehirns, die zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen kann. Wenn Sie eine neue oder zunehmende Schwäche auf einer Körperseite, Schwerfälligkeit, Veränderungen des Seh- oder Denkvermögens, Veränderungen des Gedächtnisses, Verwirrtheit oder Persönlichkeitsveränderungen feststellen und diese Symptome mehrere Tage anhalten, nehmen Sie Skilarence nicht mehr ein und sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

#### Fanconi-Syndrom

Das Fanconi-Syndrom ist eine seltene, aber schwerwiegende Nierenerkrankung, die unter Skilarence auftreten kann. Wenn Sie verstärktes Wasserlassen bemerken, Sie größeren Durst haben und mehr trinken als normalerweise, wenn Ihre Muskeln Ihnen schwächer erscheinen, Sie einen Knochenbruch erleiden oder auch nur Schmerzen haben, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, damit er diese Symptome näher untersuchen kann.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendeine der folgenden Nebenwirkungen feststellen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen, die als Lymphozyten bezeichnet werden (Lymphopenie)
- Verringerung der Anzahl aller weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Rötung von Gesicht oder Körper mit Hitzegefühl (Flush-Symptomatik)
- Durchfall
- Blähungen, Bauchschmerzen oder -krämpfe
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erhöhung der Anzahl aller weißen Blutkörperchen (Leukozytose)
- Erhöhung der Anzahl bestimmter weißer Blutkörperchen, die als Eosinophile bezeichnet werden
- Erhöhung der Anzahl bestimmter Enzyme im Blut (Untersuchung, die zur Beurteilung der Gesundheit der Leber dient)
- Erbrechen
- Verstopfung
- Blähungen (Flatulenz), Bauchbeschwerden, Verdauungsstörungen
- verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schwächegefühl
- Hitzegefühl
- ungewöhnliche Gefühle auf der Haut, wie zum Beispiel Jucken, Brennen, Stechen, Kitzeln oder Kribbeln

- rosafarbene oder rote Flecken auf der Haut (Erythem)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwindel
- Übermäßige Eiweißausscheidung im Urin (Proteinurie)
- Anstieg des Serumkreatinins (eine Substanz im Blut, die zur Messung der Nierenfunktion verwendet wird)

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- allergische Hautreaktion

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- akute lymphatische Leukämie (eine Art von Blutkrebs)
- Verringerung der Anzahl aller Arten von Blutkörperchen (Panzytopenie)

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Gürtelrose

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Skilarence aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Skilarence 120 mg enthält**

- Der Wirkstoff ist Dimethylfumarat. Eine Tablette enthält 120 mg Dimethylfumarat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Talkum, Triethylcitrat, Titandioxid (E171), Simeticon, Indigocarmin (E132) und Natriumhydroxid.

### **Wie Skilarence 120 mg aussieht und Inhalt der Packung**

Skilarence 120 mg ist eine blaue, runde Tablette mit einem Durchmesser von ungefähr 11,6 mm. Packungsgrößen: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 und 400 magensaftresistente Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Die Tabletten sind in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
E-08022 Barcelona  
Spanien  
Tel.: +34 93 291 30 00

**Hersteller**

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.  
Ctr. Nacional II, Km. 593  
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona  
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/Luxemburg**

Almirall N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 771 86 37

**България/Česká republika/Eesti/España/Hrvatska/Κύπρος/Latvija/Lietuva/  
Magyarország/Malta/România/Slovenija/Slovenská republika**

Almirall, S.A., Τηλ./Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00  
Tel (Česká republika/Slovenská republika): +420 220 990 139

**Danmark/Norge/Suomi/Finland/Sverige**

Almirall ApS, Tlf/Puh/Tel: +45 70 25 75 75

**Deutschland**

Almirall Hermal GmbH, Tel.: +49 (0)40 72704-0

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

Almirall SAS, Tél.: +33(0)1 46 46 19 20

**Ireland**

Almirall, S.A., Tel: +353 (0) 1431 9836

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

Almirall B.V., Tel: +31 (0)30 799 1155

**Österreich**

Almirall GmbH, Tel.: +43 (0)1/595 39 60

**Polska**

Almirall Sp.z o. o., Tel.: +48 22 330 02 57

**Portugal**

Almirall - Produtos Farmacêuticos, Lda., Tel.: +351 21 415 57 50

**United Kingdom**

Almirall Limited, Tel: +44 (0) 800 0087 399

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.