

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid
Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 30 mg dimetüülfumaraati.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 34,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 136,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid

Valge, õhukese polümeerikattega, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ligikaudne diameeter on 6,8 mm.

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid

Sinine, õhukese polümeerikattega, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ligikaudne diameeter on 11,6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skilarence on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes vajavad süsteemset medikamentooset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Skilarence on ette nähtud kasutamiseks psoriaasi diagnoosimises ja ravis kogenud arsti juhendamisel ja järelevalve all.

Annustamine

Skilarence'i taluvuse parandamiseks on soovitatav alustada ravi väikese algannusega, mida seejärel järk-järgult suurendatakse. Esimesel nädalal võetakse üks Skilarence 30 mg annus üks kord ööpäevas (1 tablett õhtul). Teisel nädalal võetakse üks Skilarence 30 mg annus kaks korda ööpäevas (1 tablett

hommikul ja 1 õhtul). Kolmandal nädalal võetakse üks Skilarence 30 mg annus kolm korda ööpäevas (1 tablett hommikul, 1 keskpäeval ja 1 õhtul). Alates neljandast nädalast hakatakse võtma ainult üks tablett Skilarence 120 mg annust õhtul. Seejärel suurendatakse annust järgneva 5 nädala jooksul ühe Skilarence 120 mg tableti võrra nädalas päeva erinevatel aegadel allpool tabelis näidatud viisil. Maksimaalne lubatud ööpäevane annus on 720 mg (kuus 120 mg tabletti).

| Nädal | Tablettide arv | | | Dimetüülfumaraadi ööpäevane koguanus (mg) |
|--------------------------|----------------|----------|------|---|
| | Hommik | Keskpäev | Õhtu | |
| Skilarence 30 mg | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 1 | 30 |
| 2 | 1 | 0 | 1 | 60 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 90 |
| Skilarence 120 mg | | | | |
| 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 |

Kui konkreetne annuse suurendamine ei ole talutav, võib annuse ajutiselt vähendada viimati talutud annuseni.

Kui täheldatakse ravi õnnestumist enne maksimaalse annuse saavutamist, pole edasine annuse suurendamine vajalik. Pärast nahakahjustuste kliiniliselt olulise paranemise saavutamist tuleks kaaluda Skilarence'i ööpäevase annuse järkjärgulist vähendamist kuni individuaalse vajaliku säilitusannuseni.

Annuse muutmine võib osutada vajalikuks ka laboratoorsete näitajate kõrvalekallete korral (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Skilarence'i kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt 65 aasta vanuseid ja vanemaid patsiente, et määrata kindlaks, kas nad reageerivad ravile erinevalt võrreldes alla 65 aasta vanuste patsientidega (vt lõik 5.2). Dimetüülfumaraadi farmakoloogiliste omaduste põhjal puudub eeldatavalt vajadus kohandada eakate annuseid.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Skilarence'i toimet pole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel ning Skilarence'i kasutamine neil patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Skilarence'i toimet raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ja Skilarence'i kasutamine neil patsientidel on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Skilarence'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Skilarence'i kasutamise kohta lastel andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata söögikorra ajal või kohe selle järel.

Gastroresistentsete tablettide kate on ette nähtud maoärrituse vältimiseks. Seetõttu ei tohi tablette purustada, osadeks jaotada, lahustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Rasked seedetrakti häired.
- Raske maksa- või neerukahjustus.
- Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogia

Skilarence võib vähendada leukotsüütide ja lümfotsüütide arvu (vt lõik 4.8). Seda ei ole uuritud eelnevalt madala leukotsüütide või lümfotsüütide arvuga patsientidel.

Enne ravi

Enne ravi alustamist tuleb teha täisvere analüüs (sh leukogramm ja trombotsüütide arv). Ravi ei tohi alustada, kui esineb leukopeenia alla $3,0 \times 10^9/l$, lümfopeenia alla $1,0 \times 10^9/l$ või leitakse muud patoloogilised tulemused.

Ravi ajal

Ravi ajal tuleb iga 3 kuu järel hinnata täisvere analüüsi koos leukogrammiga. Meetmeid tuleb rakendada järgmistel juhtudel:

Leukopeenia

Kui märgatakse vere valgeliblede koguarvu olulist vähenemist, tuleb olukorda tähelepanelikult jälgida ning ravi katkestada, kui arv langeb alla $3,0 \times 10^9/l$.

Lümfopeenia

Kui lümfotsüütide arv langeb alla $1,0 \times 10^9/l$, kuid on $\geq 0,7 \times 10^9/l$, tuleb verd kord kuus kontrollida kuni arvude taastumiseni $1,0 \times 10^9/l$ või rohkem kahes järjestikus vereanalüüsis, mil neid võib uuesti kontrollida iga 3 kuu järel. Kui lümfotsüütide arv langeb alla $0,7 \times 10^9/l$, tuleb vereanalüüsi korrata ning kui tulemuseks on arv allpool $0,7 \times 10^9/l$, tuleb ravi kohe lõpetada. Patsiente, kellel tekib lümfopeenia, tuleb jälgida pärast ravi lõppu kuni nende lümfotsüütide arvu taastumiseni normaalses vahemikus (vt lõik 4.8).

Teised hematoloogilised häired

Teiste patoloogiliste tulemuste korral tuleb ravi lõpetada ja olla ettevaatlik. Vererakkude arvu tuleb igal juhul jälgida kuni väärtuste taastumiseni normaalses vahemikus.

Infektsioonid

Skilarence on immunomoduleeriv aine ja võib mõjutada immuunsüsteemi reageerimist infektsioonidele. Olemasoleva kliiniliselt olulise infektsiooniga patsientide puhul peab arst otsustama, kas ravi võib alustada alles pärast infektsiooni taandumist. Kui patsiendil tekib infektsioon ravi ajal, tuleb kaaluda ravi peatamist ja hinnata uuesti sellega seotud kasu ja riske, enne kui ravi uuesti alustada. Seda ravimpreparaati saavaid patsiente tuleb juhendada arstile teatamise vajadusest infektsiooni sümptomite korral.

Oportunistlikud infektsioonid / progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Teiste dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite kasutamisel on esinenud oportunistlike infektsioonide, eelkõige progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtumeid (vt lõik 4.8). PML on oportunistlik infektsioon, mida põhjustab John-Cunninghami viirus (JCV), mis võib põhjustada surma või raske puude tekkimist. PML tuleneb tõenäoliselt mitme teguri kombinatsioonist.

PML-i eelsoodumuseks on varem esinenud JCV-infektsioon. Riskiteguriteks võivad olla varasem immunosupressiivne ravi ja teatavate samaaegsete häirete olemasolu (näiteks mõningad autoimmuunsed häired või pahaloomulised hematoloogilised seisundid). Riskiteguriteks võivad olla ka immuunsüsteemi muutused või nõrgenemine, samuti geneetilised või keskkonnategurid.

PML-i riskiteguriks loetakse ka püsiva mõõduka või raske lümfoopenia tekkimist ravi käigus dimetüülfumaraadiga. Patsiente, kellel tekib lümfoopenia, tuleb jälgida oportunistlike infektsioonide tunnuste ja sümptomite, eelkõige PML-le viitavate sümptomite suhtes. Tüüpilised PML-iga seostatavad sümptomid on erinevad ning need süvenevad päevade või nädalate jooksul, sealhulgas progresseeruv ühe kehapoole nõrkus või jäsemete kohmakus, nägemishäired ja muutused mõtlemises ning mälu- ja orientatsioonihäired, mis põhjustavad segasust ja isiksuse muutumist. PML-i kahtluse korral tuleb ravi kohe lõpetada ja teha asjakohased neuroloogilised ja radioloogilised uuringud.

Varasem ja samaaegne ravi immunosupressiivsete või immunomoduleerivate ainetega

Skilarence'i efektiivsuse ja ohutuse kohta varem teisi immunosupressiivseid või immunomoduleerivaid aineid kasutanud patsientidel on andmed piiratud. Patsientide üleviimisel nende ravimite kasutamisel Skilarence'i kasutamisele tuleb võtta arvesse teise ravimi poolväärtusaega ja toimetehhanismi, et vältida aditiivset toimet immuunsüsteemile.

Skilarence'i ohutuse ja efektiivsuse kohta selle kasutamisel koos teiste immunosupressiivsete või immunomoduleerivate ravimitega andmed puuduvad (vt lõik 4.5).

Olemasolev seedetrakti haigus

Skilarence'i kasutamist olemasoleva seedetrakti haigusega patsientidel ei ole uuritud. See on raske seedetrakti haigusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Taluvust seedetraktile võib parandada annuse tiitrimise ajakava järgimine ravi alustamisel ning gastroresistentse(te) tableti/tablettide võtmine koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neerufunktsioon

III faasi platseebokontrolliga kliinilise uuringu jooksul ei tuvastatud neerufunktsiooni halvenemist ravi ajal ravirühmade lõikes. Skilarence'i kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole siiski uuritud ja mõnel juhul on esinenud fumaarhappe estrite turuletulekujärgse järelevalve ajal neerutoksilisust. Seetõttu on Skilarence raske neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni (nt kreatiniin, vere uurea lämmastiku sisaldus ja uriinianalüüs) tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja seejärel iga 3 kuu järel. Kliiniliselt asjakohaste muutuste esinemisel neerufunktsioonis, eelkõige teiste põhjuste puudumisel, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Fanconi sündroom

Fanconi sündroomi varane diagnoosimine ja ravi lõpetamine Skilarence'iga on tähtis neerukahjustuse ja osteomalaatsia tekkimise ennetamiseks, sest see sündroom on tavaliselt pöörduv. Kõige tähtsamad nähud on: proteiinuuria, glükosuuria (vere normaalse glükoosisisalduse korral), hüperaminoatsiduuria ja fosfatuuria (võib esineda samaaegselt hüpofosfateemiaga) (vt lõik 4.8). Progresseerumisel võivad tekkida sümptomid nagu polüuuria, polüdipsia ja proksimaalne lihaskõrge. Harvadel juhtudel võib tekkida hüpofosfateemiline osteomalaatsia koos lokaliseerumata luuvaluga, seerumi aluselise fosfataasi sisalduse tõusuga ja stress-luumurdudega. Tähtis on, et Fanconi sündroom võib tekkida ka

ilma kreatiniinisalduse tõusuta või madala glomeerulite filtratsioonikiirusega. Ebaselgete sümptomite korral tuleb võtta arvesse Fanconi sündroomi ja teha asjakohased uuringud.

Maksafunktsioon

Skilarence'i kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ning see on neile patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Soovitav on jälgida maksafunktsiooni näitajaid (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) enne ravi alustamist ja seejärel iga kolme kuu järel, kuna III faasi uuringus on mõnel patsiendil täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Maksafunktsiooni näitajate asjakohaste kliiniliste muutuste korral, eelkõige teiste põhjuste puudumisel, tuleb kaaluda annuse vähendamist või lõpetamist (vt lõik 4.2).

Nahaõhetus

Patsiente tuleb teavitada, et neil võib tekkida ravi mõne esimese nädala jooksul nahaõhetus (vt lõik 4.8).

Abiained

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Skilarence'i kasutamisel koos teiste süsteemsete psoriaasivastaste ravimitega (nt metotreksaat, retinoidid, psoraleenid, tsüklosporiin, immunosuppressandid või tsütostaatikumid) tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Ravi ajal tuleb vältida teiste fumaarhappe derivaatide samaaegset (paikset ja süsteemset) kasutamist.

Samaaegne ravi nefrotoksiliste ainetega (nt metotreksaat, tsüklosporiin, aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPR) või liitium) võib suurendada Skilarence'i kasutataval patsientidel neerudega seotud kõrvaltoimete (nt proteiinuuria) tekkimise võimalust.

Raske või pikaajalise kõhulahtisuse korral ravi ajal Skilarence'iga võib see mõjutada teiste ravimite imendumist. Ettevaatlik tuleb olla kitsa terapeutilise indeksiga ravimite määramisel, mis vajavad imendumist seedeelundkonnas. Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus võib väheneda ning rasestumisvastase toime võimaliku ebapiisavuse vältimiseks on soovitatav kasutada alternatiivset rasestumisvastast barjäärimeetodit (vt suukaudse rasestumisvastase vahendi väljakirjutamise teavet).

Kangete alkoholsete jookide (rohkem kui 30 mahuprotsenti alkoholi) tarbimist tuleb vältida, sest see võib põhjustada Skilarence'i kiiremat lahustumist ja seetõttu seedetraktiga seotud kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust.

Vaktsineerimist ravi ajal Skilarence'iga ei ole uuritud. Immunosupressioon on elusvaktsiinide kasutamisel riskiteguriks. Tuleb kaaluda vaktsineerimisega seotud riskide ja kasu suhet.

Koostoime kohta tsütokroom P450-ga ja kõige tähtsamate välja- ja sissevoolu transporteritega tõendid puuduvad, seega ei eeldata koostoimete tekkimist ravimitega, mida need süsteemid metaboliseerivad või transpordivad (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Skilarence'i ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Patsientidel, kellel esineb mao- ja soolestikuprobleeme, mis võivad vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, võib osutada vajalikuks kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Rasedus

Dimetüülfumaraadi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Skilarence on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas dimetüülfumaraat või selle metaboliidid erituvad piima. Riski vastsündinutele või imikutele ei saa välistada. Seetõttu on Skilarence vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Skilarence'i toimete kohta inimeste või loomade fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Skilarence võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Skilarence'i manustamist võib esineda peeringlust ja väsimust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Skilarence'iga kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on seedetrakti toimed ning seejärel nahaõhetus ja lümfoopenia.

Kõrvaltoimete tabel

Järgnev loend sisaldab kliinilise arendamise ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus Skilarence'iga esinenud kõrvaltoimeid ning Fumadermi, sellega seotud dimetüülfumaraati sisaldava ravimiga ning teiste fumaarhappe estritega ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimeid.

Kõrvaltoimete sagedust määratletakse järgmistel alustel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sagedus |
|----------------------------------|--|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | <i>Herpes zoster</i> | Teadmata** |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Lümfoopenia Leukopeenia Eosinofiilia Leukotsütoos | Väga sage Väga sage Sage Sage |

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sagedus |
|---|--|--|
| | Äge lümfoidne leukeemia* Pöördumatu pantsütopeeniam* | Väga harv Väga harv |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Isu vähenemine | Sage |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu Paresteesia Pearinglus* Progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia | Sage Sage Aeg-ajalt Teadmata |
| Vaskulaarsed häired | Nahaõhetus | Väga sage |
| Seedetrakti häired | Kõhulahtisus Kõhu paisumine Kõhuvalu Iiveldus Oksendamine Düspepsia Kõhukinnisus Ebamugavustunne kõhus Kõhupuhitus | Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Erüteem Nahakipitus Pruuritus Allergiline nahareaktsioon | Sage Sage Sage Harv |
| Neerude ja kuseteede häired | Proteinuuria Neerupuudulikkus Fanconi sündroom* | Aeg-ajalt Teadmata Teadmata |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väsimus Kuumatunne Asteeniam | Sage Sage Sage |
| Uuringud | Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine | Sage Aeg-ajalt |

*Täiendavad kõrvaltoimed, millest teatati seoses Fumadermi, seotud ravimiga, mis sisaldab dimetüülfumaraati koos teistee fumaarhappe estritega.

**Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

III faasi kliinilise uuringu ja kirjanduse andmeil tekivad dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite kasutamisel seedetrakti häired kõige tõenäolisemalt esimese 2 kuni 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Nende kõrvaltoimete otsest seost annusega ega tekkimise riskitegureid kindlaks ei määratud. Skilarence'i kasutataval patsientidel oli sage kõrvaltoime kõhulahtisus (36,9%), mis põhjustas ligikaudu 10%-l patsientidest ravimi ärajätmise. Rohkem kui 90% neist kõhulahtisuse nähtudest olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad (vt lõik 4.4).

Ainsad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi katkestamist > 5% patsientidel, olid seedetrakti reaktsioonid. Soovitusi kõrvaltoimete jälgimiseks ja kliiniliseks raviks vt lõik 4.4.

Õhetus

III faasi kliinilise uuringu ja kirjanduse andmeil tekib õhetus kõige tõenäolisemalt ravi esimestel nädalatel ja kaldub aja jooksul vähenema. Kliinilises uuringus tekkis õhetus kokku 20,8%-l Skilarence'i kasutanud patsientidest ning see oli enamikul juhtudel kerge (vt lõik 4.4). Kirjanduses avaldatud kliinilised kogemused dimetüülfumaraati sisaldavate ravimitega näitavad, et õhetuse üksikepisoodid hakkavad tekkima tavaliselt veidi pärast tablettide võtmist ja kaovad mõne tunni jooksul.

Hematoloogilised muutused

III faasi kliinilise uuringu ja ka kirjanduse andmete kohaselt tekivad muutused hematoloogilistes parameetrites kõige tõenäolisemalt esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist dimetüülfumaraadiga. Kliinilises uuringus vähenesid veidi lümfotsüütide arvude keskmised väärtused alates 3. ja 5. nädalast, saavutades maksimumi 12. nädalal, mil ligikaudu kolmandikul patsientidest olid lümfotsüütide väärtused alla $1,0 \times 10^9/l$. Lümfotsüütide arvude keskmised väärtused ja mediaanid jäid kliinilises uuringus normi piiridesse. 16. nädalal (ravi lõpetamine) lümfotsüütide arvu edasist vähenemist ei toimunud. Ravi 16. nädalal täheldati 13 patsiendil 175-st (7,4%) lümfotsüütide arvu $< 0,7 \times 10^9/l$. Järelkontrolli visiitidel võeti vereproovid ohutuse kliinilisteks laboratoorseteks analüüsideks üksnes juhul, kui eelmisel visiidil esines kõrvalekaldeid. Ravivaba järelkontrolli käigus täheldati 1 patsiendil 29-st (3,5%) lümfotsüütide arvu $< 0,7 \times 10^9/l$ 6. kuul ning 0 patsiendil 28-st (0%) 12. kuul pärast ravi lõppu. 12. kuul pärast ravi lõppu oli 3 patsiendil 28-st (10,7%) lümfotsüütide arv alla $1,0 \times 10^9/l$, mis moodustab 3 neist 279-st patsiendist (1,1%), kes alustasid Skilarence'i võtmist.

Leukotsüütide üldarvu vähenemine tekkis 12. ravinädalal; 16. nädalaks (ravi lõpetamine) suurenes see aeglaselt taas; ja 12 kuu möödumisel ravi lõpetamisest olid kõikide patsientide väärtused üle $3,0 \times 10^9/l$.

Eosinofiilide keskmiste väärtuste mööduvat tõusu täheldati juba 3. nädalal, need saavutasid maksimumtaseme 5. ja 8. nädalal ja ravieelsed väärtused taastasid 16. nädalaks.

Soovitusi hematoloogiliste kõrvaltoimete jälgimiseks ja kliiniliseks raviks vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on näidustatud sümptomaatiline ravi. Spetsiifilist antidooti ei ole teada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, teised immunosupressandid, ATC-kood: L04AX07

Toimemehhanism

Dimetüülfumaraadi ja selle metaboliidi monometüülfumaraadi põletikuvastased ja immunomoduleerivad toimed ei ole veel täielikult selged, kuid on arvatavalt peamiselt tingitud koostoimest psoriaasi patogeneesis vahetult osalevate rakkude rakusisese redutseeritud glutatiooniga. See koostoime glutatiooniga põhjustab tuuma translokatsiooni ja aktiveeritud B-rakkude (NF- κ B) tuumafaktori kergete kapa-ahelate tugevdaja transkriptsiooni aktiivsuse inhibeerimist.

Dimetüülfumaraadi ja monometüülfumaraadi põhitõimeid peetakse immunomodulaatorseks, mis

põhjustab T-abistajarakkude (T_h) üleminekut T_h1- ja T_h17-profiililt T_h2-fenotüübile. Põletikulise tsütokiini tootmine väheneb, mis indutseerib proapoptoetilist toimet, inhibeerib keratinotsüütide proliferatsiooni, vähendab adhesioonimolekulide ekspressiooni ja psoriaatilistes naastudes põletikulisi infiltraate.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Skilarence'i ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas 3 rühmaga platseebo- ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga III faasi uuringus (1102) mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel (uuring 1102). 704 patsienti randomiseeriti kasutama Skilarence'i, aktiivset võrdlusravimit (Fumaderm, kombinatsioonravim sama dimetüülfumaraadisaldusega koos kolme monoetüülfumaraadi soolaga) ja platseebot suhtega 2:2:1. Patsiendid alustasid ravi tablettidega, mis sisaldasid 30 mg ööpäevas dimetüülfumaraati või platseebot, tiitrides mõlemas aktiivravi rühmas maksimaalse annuseni 720 mg ööpäevas, nagu kirjeldatud lõigus 4.2. Kui ravi õnnestumist täheldati enne dimetüülfumaraadi maksimaalse annuse 720 mg ööpäevas saavutamist, polnud annust vaja täiendavalt suurendada ja annust vähendati püsivalt individuaalse säilitusannuseni. Suuremate annuste individuaalse talumatuse korral 4. kuni 16. nädalal pidi patsient naasma viimase talutava annuseni, mida manustati enne 4. nädalat, ning seda säilitati kuni raviperioodi lõpuni (16. nädal). Patsiendid said ravi kuni 16 nädalat ja järelvisiidid planeeriti kuni 12 kuuks pärast ravi lõppu.

Demograafilised ja algandmed olid hästi ravirühmade vahel tasakaalustatud. 699 patsiendist oli enamik europiidest rassist (99%) ja meessoost (65%) ning keskmine vanus oli 44 aastat. Enamik patsiente (91%) olid < 65 aasta vanused. Enamikul patsientidest oli psoriaasi pinna ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) ja arsti üldhinnangu (*Physician's Global Assessment*, PGA) tulemuste põhjal algtasemel mõõdukas psoriaas: keskmine PASI väärtus algtasemel oli 16,35 ja 60%-l patsientidest oli PGA põhjal mõõdukas haigus. Enamik patsientidest teatas dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) põhjal psoriaasi „väga suurest“ või „äärmiselt suurest“ mõjust oma elule, kusjuures keskmiseks DLQI väärtuseks oli 11,5.

Pärast 16 ravinädalat tuvastati Skilarence'i paremus platseebo suhtes PASI 75 ja PGA skoori alusel ja mittehalvemus (kasutades mittehalvemuse piiri -15%) aktiivsest võrdlusravimist ($p < 0,0003$) PASI 75 alusel.

Kliinilise efektiivsuse kokkuvõte pärast 16 ravinädalat uuringus 1102

| Hindamine | Skilarence N = 267 | Placebo N = 131 | Fumaderm N = 273 |
|---|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Paremuse testimine võrreldes platseeboga | | | |
| PASI 75, n (%) | 100 (37,5) | 20 (15,3) | 110 (40,3) |
| p-väärtus | <0,0001 ^a | <0,0001 ^a | |
| Kahepoolne 99,24% CI | 10,7; 33,7 ^a | 13,5; 36,6 ^a | |
| PGA tulemus puhas või peaaegu puhas, n (%) | 88 (33,0) | 17 (13,0) | 102 (37,4) |
| p-väärtus | <0,0001 ^a | <0,0001 ^a | |
| Kahepoolne 99,24% CI | 9,0; 31,0 ^a | 13,3; 35,5 ^a | |
| | Skilarence N = 267 | | Fumaderm N = 273 |
| Skilarence'i mittehalvemus vs Fumaderm | | | |
| PASI 75, n (%) | 100 (37,5) | | 110 (40,3) |
| p-väärtus | | 0,0003 ^b | |
| Ühepoolne 97,5% korratud CI (alampiir) | | -11,6 ^b | |
| PGA tulemus puhas või peaaegu puhas, n (%) | 88 (33,0) | | 102 (37,4) |
| p-väärtus | | 0,0007 ^b | |
| Ühepoolne 97,5% korratud CI (alampiir) | | -13,0 ^b | |

Fumaderm = aktiivne võrdlusravim, kombinatsioonravim sama dimetüülfumaraadisaldusega koos kolme monoetüülvesinikfumaraadi soolaga; n = kättesaadavate andmetega patsientide arv; N = patsientide arv

populatsioonis; PASI = psoriaasi pinna ja raskuse indeks; PGA = arsti üldhinnang; ^aSkilarence'i paremus vs platseebo, erinevus 22,2% PASI 75 ja 20,0% PGA tulemus puhas või peaaegu puhas, Fumadermi paremus vs platseebo erinevus 25,0% PASI 75 ja 24,4% PGA tulemus puhas või peaaegu puhas. ^bSkilarence'i mittehalvumus vs Fumaderm erinevus -2,8% PASI 75 ja -4,4% PGA tulemus puhas või peaaegu puhas.

Efektiivsusega seotud tulemusnäitajas, PASI skoori keskmises muutuses protsentides ravieelsega võrreldes, täheldati suundumust, mis näitas kliinilise ravivastuse tekkimist Skilarence'ile juba 3. nädalal (-11,8%) ja statistiliselt oluliseks muutumist platseeboga võrreldes 8. nädalaks (-30,9%). 16. nädalani täheldati edasist paranemist (-50,8%).

Ravist Skilarence'iga saadavat kasu toetasid samuti patsientide hinnangud oma elukvaliteedi paranemisele. 16. nädalal oli Skilarence'iga ravitavatel patsientidel madalam keskmine DLQI väärtus võrreldes platseeboga (5,4 vs 8,8).

Tagasilangust (määratletud kui $\geq 125\%$ ägenemine PASI väärtuse baastasemega võrreldes) hinnati pärast 2-kuulist ravita perioodi ja fumaarhappe estrite kasutamisel see kliinilist probleemi ei tekitanud, sest seda registreeriti väga vähestel patsientidel (Skilarence'iga 1,1% ja aktiivse võrdlusravimiga 2,2% võrreldes 9,3%-ga platseeborühmas).

Pikaajalise efektiivsuse andmed ei ole praegu Skilarence'i rühma kohta kättesaadavad; farmakokineetilistes ja kliinilistes uuringutes olid siiski Skilarence'i süsteemne kontsentratsioon, efektiivsus ja ohutus võrreldavad dimetüülfumaraati sisaldava aktiivse võrdlusravimiga. Seega võib põhjendatult eeldada Skilarence'i pikaajalise efektiivsuse võrreldavust dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite omaga. Teiste dimetüülfumaraati sisaldavate ravimite puhul on pikaajalise efektiivsuse püsimumist hästi kirjeldatud ja seetõttu võib eeldada Skilarence'i kasutamisel 16. nädalaks raviga saavutatud kasu pikaajalist püsimumist ravitud patsientidel, vähemalt 24 kuud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Skilarence'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta psoriaasi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel ei tuvastatud dimetüülfumaraati vereplasmas, kuna esteraasid hüdrolüüsivad selle kiiresti aktiivseks metaboliidiks monometüülfumaraadiks. Skilarence'i ühekordse 120 mg tableti suukaudse manustamise järel tervetele uuritavatele saavutas monometüülfumaraat vastavalt tühja või täis kõhu korral maksimaalse plasmakontsentratsiooni ligikaudu tasemel 1325 ng/ml ja 1311 ng/ml. Skilarence'i manustamine koos toiduga pikendas monometüülfumaraadi t_{max} väärtust 3,5 tunnilt kuni 9,0 tunnini.

Jaotumine

Monometüülfumaraadi seondumus plasmavalkudega on ligikaudu 50%. Dimetüülfumaraadil ei ole seondumisafiinsust seerumivalkudega, mis võib aidata täiendavalt kaasa selle kiirele eliminatsioonile vereringest.

Biotransformatsioon

Dimetüülfumaraadi biotransformatsioonis tsütokroom P450 isoensüümid ei osale. *In vitro* uuringud on näidanud, et raviannuses monometüülfumaraat ei inhibeeri ega indutseeri tsütokroom P450 ensüüme, see ei ole P-glükoproteiini substraat ega inhibiitor ning ei ole kõige tähtsamate välja- ja sissevoolu transporterite inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et terapeutiline annus dimetüülfumaraati ei inhibeeri CYP3A4/5 ja BCRP-d ning on nõrk P-glükoproteiini inhibiitor.

In vitro uuringud on näidanud, et dimetüülfumaraadi hüdroolüüs monometüülfumaraadiks toimub kiiresti pH-väärtusel 8 (pH peensooles), kuid mitte pH-väärtusel 1 (pH maos). Osa kogu dimetüülfumaraadist hüdroolüüsitakse esteraaside ja peensoole leeliselise keskkonna poolt, samas kui ülejääk siseneb portaalveeni verre. Teiste uuringute kohaselt dimetüülfumaraat (ja vähemal määral monometüülfumaraat) osaliselt reageerib redutseeritud glutatiooniga, moodustades glutatioon-adikti. Neid adukte leiti loomkatsetes rottide soole limaskestast ja vähemal määral portaalveeni verest. Konjugeerimata dimetüülfumaraati siiski loomade ega psoriaasiga patsientide vereplasmast pärast suukaudset manustamist ei leitud. Seevastu konjugeerimata monometüülfumaraati võib vereplasmast leida. Edasine metaboliseerimine toimub trikarboksüülhappe tsükli kaudu oksüdeerumisenä, mille tulemusena moodustub süsihappegaas ja vesi.

Eritumine

Monometüülfumaraadi metaboliseerimisel tekkiva CO₂ väljahingamine on peamine eritumisviis; uriini või väljaheidete kaudu väljub ainult vähesel hulgal metaboliseerimata monometüülfumaraati. Glutatiooniga reageeriva dimetüülfumaraadi osa, mis moodustab glutatioon-adikti, metaboliseeritakse edasi selle merkaptuurhappeks, mis väljub uriiniga.

Monometüülfumaraadi eritumise näiv lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 2 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Hoolimata uuringus osalejate vahelisest suurtest erinevustest, oli AUC ja C_{max} mõõdetud kontsentratsioon pärast 4 x 30 mg dimetüülfumaraadi tablettide (koguannus 120 mg) ja 2 x 120 mg dimetüülfumaraadi tablettide (koguannus 240 mg) ühekordse annuse manustamist üldiselt proportsionaalne annusega.

Neerukahjustus

Spetsiaalseid uuringuid kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole tehtud. Kuna neerude kaudu eritumisel on plasma üldkliirensis väheoluline roll, on siiski ebatõenäoline, et neerupuudulikkus võiks Skilarence'i farmakokineetilisi omadusi mõjutada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalseid uuringuid kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel ei ole tehtud. Kuna aga dimetüülfumaraati metaboliseerivad esteraasid ja peensoole leeliselise keskkond ilma tsütokroom P450 osaluseta, ei eeldata patsientidel maksakahjustuse mõju plasmakontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tavapäraste ohutuse ja genotoksilisuse mitmekliiniliste uuringute andmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele..

Toksikoloogia

Neerud tuvastati mittekliinilistes uuringutes peamise toksilisuse sihtorganina. Leiud koerte neerudes hõlmasid minimaalset kuni mõõdukat tubulaarset hüpertroofiat, tubulaarse vakuoliseerumise esinemissageduse ja raskusastme suurenemist ning minimaalset kuni kergelt tubulaarset degeneratsiooni, mida peeti toksikoloogiliselt oluliseks. Täheldatava kahjulikku toimet annuseks (*no-observed adverse-effect-level*, NOAEL) pärast 3-kuulist ravi peeti 30 mg/kg ööpäevas, mis vastab suurima soovitusliku annuse (720 mg/kg ööpäevas) korral vastavalt 2,9- ja 9,5-kordsele inimese süsteemsele kontsentratsioonile AUC ja C_{max} väärtuste põhjal.

Reproduktsioonitoksilisus

Fertiilsuse ega pre-ja postnataalse arengu uuringuid ei ole Skilarence'iga tehtud.

Rottide embrüo ja loote arengu uuringus puudusid toimed loodete kehakaalule või väärarengud, mida oleks võinud seostada dimetüülfumaraadi manustamisega emasloomale. Samas esines suurem arv looteid, kellel esinesid muutused liigse maksasagarana ja ebanormaalse niuete paiknemisena emasloomadele toksiliste annuste kasutamisel. NOAEL emasloomale ja embrüole/lootele avalduva toksilisuse puhul oli 40 mg/kg ööpäevas, mis vastab suurima soovitatava annuse (720 mg/kg ööpäevas) korral vastavalt 0,2- ja 2,0-kordsele inimese süsteemsele kontsentratsioonile AUC ja C_{max} väärtuste põhjal.

Dimetüülfumaraat läbis platsentaarbarjääri ja imendus rottide loote verre.

Kartsinogeensus

Skilarence'iga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud. Kättesaadavate andmete kohaselt, mis näitavad fumaarhappe estrite võimet aktiveerida neerutuumorite arenguga seotud rakuteid, ei saa eksogeenselt manustatud dimetüülfumaraadi potentsiaalset tumorigeenset aktiivsust neerudele välistada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Skilarence 30 mg ja 120 mg gastroresistentsed tabletid

Tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid

Kate

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Talk
Trietüültsitraat
Titaandioksiid (E171)
Simetikoon

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid

Kate

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Talk
Trietüültsitraat
Titaandioksiid (E171)
Simetikoon
Indigokarmiin (E132)
Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid

42, 70 ja 210 gastroresistentset tabletti PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendites.

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 ja 400 gastroresistentset tabletti PVC/PVDC/alumiiniumist blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuni 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. veebruar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61, Sant Andreu de la Barca
Barcelona 08740
Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Skilarence'i turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MAH) riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja vormi, sh teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja muud programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärgid on teavitada tervishoiutöötajaid raskete infektsioonide, sealhulgas peamiselt oportunistlike infektsioonide riskist, milleks on näiteks progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML), ja anda juhiseid lümfotsüütide ja leukotsüütide arvus esinevate anomaaliade jälgimiseks.

MAH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Skilarence'i turustatakse, on Skilarence'i eeldatavalt välja kirjutavatel ja levitavatel tervishoiutöötajatel ligipääs järgmistele koolitusmaterjalidele.

- **Juhend tervishoiutöötajatele** peab sisaldama järgmisi põhielemente:
 - Asjakohane teave PML-i kohta (nt tõsidus, raskusaste, esinemissagedus, aeg tekkeni, kõrvaltoime pööratavus (kui rakendub))
 - Andmed suuremas PML-i ohus oleva populatsiooni kohta
 - Andmed selle kohta, kuidas PML-i riski vähendada asjakohase monitoorimise ja haldamise teel, sh lümfotsüütide ja leukotsüütide laboratoorne jälgimine enne ravi ja ravi ajal, ja ravi katkestamise kriteeriumid
 - Peamised patsientidele edastatavad sõnumid nõustamisel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND – SKILARENCE 30 mg GASTRORESISTENTSED TABLETID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid
dimetüülfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg dimetüülfumaraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 gastroresistentset tabletti
70 gastroresistentset tabletti
210 gastroresistentset tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Tabletti ei tohi purustada, poolitada, lahustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

| | |
|------------------|--------------|
| EU/1/17/1201/001 | 42 tabletti |
| EU/1/17/1201/013 | 70 tabletti |
| EU/1/17/1201/014 | 210 tabletti |

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

skilarence 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERFOOLIUM – SKILARENCE 30 mg GASTRORESISTENTSED TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid
dimetüülfumaraat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Almirall

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – SKILARENCE 120 mg GASTRORESISTENTSED TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid
dimetüülfumaraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

40 gastroresistentset tabletti
70 gastroresistentset tabletti
90 gastroresistentset tabletti
100 gastroresistentset tabletti
120 gastroresistentset tabletti
180 gastroresistentset tabletti
200 gastroresistentset tabletti
240 gastroresistentset tabletti
300 gastroresistentset tabletti
360 gastroresistentset tabletti
400 gastroresistentset tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Tabletti ei tohi purustada, poolitada, lahustada ega närida.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

skilarence 120 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERFOOLIUM – SKILARENCE 120 mg GASTRORESISTENTSED TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid
dimetüülfumaraat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Almirall

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Skilarence 30 mg gastroresistentsed tabletid dimetüülfumaraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Skilarence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Skilarence'i võtmist
3. Kuidas Skilarence'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Skilarence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Skilarence ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Skilarence

Skilarence on ravim, mis sisaldab toimeainena dimetüülfumaraati. Dimetüülfumaraat toimib immuunsüsteemi rakkudele (keha loomulik kaitsemehhanism). See muudab immuunsüsteemi aktiivsust, vähendades psoriaasi põhjustavate teatud ainete produktsiooni.

Milleks Skilarence'i kasutatakse

Skilarence'i tablette kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Psoriaas on haigus, mis põhjustab nahal paksenenud, põletikulisi ja punaseid piirkondi, mis on tihti kaetud hõbedaste soomustega.

Ravivastus Skilarence'ile tekib üldjuhul juba 3. nädalal ja aja jooksul paraneb. Kogemused teiste sarnaste dimetüülfumaraati sisaldavate ravimitega näitavad ravist saadava kasu püsimist vähemalt kuni 24 kuud.

2. Mida on vaja teada enne Skilarence'i võtmist

Ärge võtke Skilarence'i:

- kui olete dimetüülfumaraadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb raskeid mao- või soolehäireid;
- kui teil esineb raskeid maksa- või neeruhäireid;
- kui olete rase või imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Skilarence'i tablettide võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Jälgimine

Skilarence võib põhjustada teil vere-, maksa- või neeruhäireid. Teile tehakse enne ravi ja seejärel regulaarselt ravi ajal vere- ja uriinianalüüse. Seda tehakse veendumaks, et teil ei teki neid tüsistusi ning et saate jätkata selle ravimi kasutamist. Olenevalt nende vere- ja uriinianalüüsides tulemustest võib arst otsustada suurendada Skilarence'i annust vastavalt soovitatavale kavale (vt lõik 3), jätta teie

annuse muutmata, vähendada teie annust või ravi täielikult lõpetada.

Infektsioonid

Vere valgelibled aitavad teie kehal infektsioonidega võidelda. Skilarence võib vähendada teie vere valgeliblede arvu. Kui arvate, et teil võib olla infektsioon, pidage nõu oma arstiga. Sümptomiteks on muu hulgas palavik, valu, lihasvalud, peavalu, isutus ja üldine nõrkustunne. Kui teil on enne ravi alustamist Skilarence'iga või ravi ajal tõsine infektsioon, võib arst soovitada teil Skilarence'i mitte võtta kuni infektsiooni kadumiseni.

Seedetrakti häired

Õelge oma arstile, kui teil on mao- või soolehäireid. Arst soovitab teile, mida peate ravi ajal Skilarence'iga jälgima.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi võtta lapsed ja alla 18-aastased noorukid, sest seda ei ole nimetatud vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Skilarence

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige õelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- **Dimetüülfumaraat või muud fumaraadid.** Skilarence'is toimeainena sisalduvat dimetüülfumaraati kasutatakse ka muudes ravimites, nagu tabletid, salvid ja vannilised. Peate vältima muude fumaraate sisaldavate toodete kasutamist, et vältida liigse koguse tarbimist.
- **Muud psoriaasi raviks kasutatavad ravimid,** nagu metotreksaat, retinoidid, psoraleenid, tsüklosporiin või muud immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt immunosupressandid või tsütostaatikumid). Neid ravimeid Skilarence'iga kombineerides võib teil suurenedada immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemise risk.
- **Muud ravimid, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni,** nagu metotreksaat või tsüklosporiin (kasutatakse psoriaasi raviks), aminoglükosiidid (kasutatakse infektsioonide raviks), diureetikumid (mis suurendavad uriinieritust), mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (kasutatakse valu raviks) või liitium (kasutatakse bipolaarse häire ja depressiooni raviks). Nende ravimite kasutamisel koos Skilarence'iga võib suurenedada teie neerudel avalduvate kõrvaltoimete risk.

Raske või pikaajalise kõhulahtisuse tekkimisel Skilarence'i kasutamise tõttu ei pruugi teised ravimid toimida nii hästi, kui ette nähtud. Sellisel juhul rääkige oma arstile oma kõhulahtisusest. See on eriti oluline kui võtate rasestumisvastaseid vahendeid (tablette), kuna nende toime võib väheneda ja teil võib osutuda vajalikuks kasutada raseduse ennetamiseks täiendavaid meetodeid. Vt juhiseid selle rasestumisvastase vahendi pakendi infolehel, mida kasutate.

Kui vajate vaktsineerimist, pidage nõu oma arstiga. Teatavat tüüpi vaktsiinid (elusvaktsiinid) võivad põhjustada infektsiooni nende kasutamisel ravi ajal Skilarence'iga. Teie arst annab teile nõu, kuidas oleks parem toimida.

Skilarence koos alkoholiga

Ravi ajal Skilarence'iga vältige kangete alkoholsete jookide tarvitamist (rohkem kui 50 ml alkoholset jooki, mis sisaldab rohkem kui 30 mahuprotsenti alkoholi), sest alkoholil võib tekkida selle ravimiga koostoime. See võib põhjustada mao- ja soolehäireid.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Skilarence'i raseduse ajal või kui soovite rasestuda, sest Skilarence võib kahjustada teie sündimata last. Ravi ajal Skilarence'iga kasutage raseduse vältimiseks efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka eespool „Muud ravimid ja Skilarence“). Mao- ja soolestikuprobleemide korral, mis võivad vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, tuleb teil pöörduda oma arsti

poole, kes annab teile nõu täiendavate rasestumisvastaste vahendite osas.
Ärge imetage last ravi ajal Skilarence'iga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Skilarence võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Skilarence'i võtmist võite tunda pearinglust või väsimust. Sel juhul olge autot juhtides või masinaid käsitsedes ettevaatlik.

Skilarence sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Skilarence sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Skilarence'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Arst alustab teie ravi väikese annusega Skilarence'i tablettidega, kasutades 30 mg tablette. See aitab teie organismil harjuda ravimiga ja vähendada kõrvaltoimete tekkimise võimalust, nt mao- ja soolestikuprobleemid. Annust suurendatakse 30 mg võrra iga nädal allpool tabelis näidatud viisil. Kui olete jõudnud Skilarence'i annuseni 120 mg päevas, mis toimub harilikult alates 4. nädalast, võite mugavuse mõttes hakata võtma 120 mg tablette. Kui hakkate võtma 30 mg tablettide asemel 120 mg tablette, palun veenduge, et kasutate õiget tabletti ja annust.

| Ravinädal | Tableti tugevus | Mitu tabletti ööpäevas võtta | | | Tablettide arv ööpäevas | Ööpäevane koguanus |
|-----------|-----------------|------------------------------|-----------|----------|-------------------------|--------------------|
| | | Hommikusöök | Lõunasöök | Õhtusöök | | |
| 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 |

Teie arst kontrollib teie tervisliku seisundi paranemist pärast Skilarence'i võtmise alustamist ja kontrollib teid kõrvaltoimete suhtes. Kui teil tekib pärast annuse suurendamist raskeid kõrvaltoimeid, võib teie arst soovitada teil naasta ajutiselt eelmise annuse juurde. Kui kõrvaltoimed ei ole eriti häirivad, suurendatakse teie annust, kuni saavutatakse hea kontroll teie seisundi üle. Te ei pruugi vajada maksimaalset annust 720 mg ööpäevas, nagu ülal tabelis näidatud. Kui teie seisund on piisavalt paranenud, kaalub teie arst võimalusi Skilarence'i ööpäevase annuse järkjärguliseks vähendamiseks

teie paranemist säilitava tasemeni.

Manustamisviis

Neelake Skilarence'i tabletid alla tervelt koos vedelikuga. Võtke oma tablett/tabletid söögikorra ajal või kohe selle järel. Ärge Skilarence'i tablette purustage, poolitage, lahustage ega närige, kuna nende eriline kate aitab ennetada maoärritust.

Kui te võtate Skilarence'i rohkem kui ette nähtud

Kui te arvate, et olete võtnud liiga palju Skilarence'i tablette, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Skilarence'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal ja jätkake ravimi võtmist täpselt käesolevas infolehes kirjeldatud või arstiga kokkulepitud viisil. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned nendest kõrvaltoimetest, nagu näo- või kehapunetus (õhetus), kõhulahtisus, maohäired ja iiveldus, ravi jätkudes tavaliselt paranevad.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad Skilarence'i kasutamisel tekkida, on allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid, neerupuudulikkus või neeruhaigus, mida nimetatakse Fanconi sündroomiks, või raske ajuinfektsioon, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). Nende esinemissagedus ei ole teada. Sümptomeid vt altpoolt.

Allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid

Allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid on harvad, kuid võivad olla väga raskekujulised. Näo või keha punetus (õhetus) on väga sage kõrvaltoime, mis võib esineda enam kui ühel 10-st inimesest. Kui teil aga tekib õhetus ja lisaks järgmised nähud:

- hingeldamine, hingamisraskused või hingamispuudulikkus,
 - näo, huulte, suu või keele paistetus,
- siis katkestage Skilarence'i võtmine ja helistage kohe arstile.

Ajuinfektsioon PML

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) on harvaesinev tõsine ajuinfektsioon, mis võib põhjustada raske puude tekkimist või surma. Kui märkate ühel kehapoolel tekkinud või süvenevat nõrkust; kohmakust; muutusi nägemises, mõtlemises või mälus; segasust; või mitu päeva kestvaid muutusi isiksuses, katkestage Skilarence'i võtmine ja pidage kohe nõu oma arstiga.

Fanconi sündroom

Fanconi sündroom on harvaesinev tõsine neeruhaire, mis võib tekkida Skilarence'i võtmisel. Kui märkate uriinierituse suurenemist (või sagenemist) või teil on tavalisest suurem janu tunne ja joote tavalisest rohkem, teie lihased näivad nõrgemad, teil tekib luumurd või on lihtsalt valusid, pidage nõu arstiga niipea kui võimalik, et seda saaks täpsemalt uurida.

Öelge oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede (lümfotsüütide) arvu vähenemine (lümfopenia);
- kõikide vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);
- näo- või kehapunetus (õhetus);
- kõhulahtisus;
- kõhu paisumine, kõhuvalu või krampid;

- iiveldus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kõikide vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);
- spetsiifiliste vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- teatavate ensüümide aktiivsuse suurenemine veres (kasutatakse maksa tervise kontrollimiseks);
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- gaasid (kõhupuhitus), ebamugavustunne kõhus, seedehäired;
- isu vähenemine;
- peavalu;
- väsimustunne;
- nõrkus;
- kuumatunne;
- ebataoline nahatundlikkus, nt sügelemis-, põletamis-, kipitamis-, kõditamis- või kihelemistunne;
- roosakad või punakad laigud nahal (erüteem).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- peeringlus;
- liigne valgusisaldus uriinis (proteinuuria);
- seerumi kreatiniinisalduse (aine veres, mille järgi mõõdetakse neerutalitlust) suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline nahareaktsioon.

Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

- äge lümfoidne leukeemia (verevähi vorm);
- igat tüüpi vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- võõtohatis.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Skilarence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Skilarence 30 mg sisaldab

- Toimeaine on dimetüülfumaraat. Üks tablett sisaldab 30 mg dimetüülfumaraati.
- Teised koostisosad on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos,

naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, metakrüülhappe-
etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), talk, trietüülsitraat, titaandioksiid (E171) ja simetikoon.

Kuidas Skilarence 30 mg välja näeb ja pakendi sisu

Skilarence 30 mg on valge ümmargune tablett, mille ligikaudne diameeter on 6,8 mm.

Skilarence 30 mg on saadaval pakendites, mis sisaldavad 42, 70 ja 210 gastroresistentset tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Tabletid on pakitud PVC/PVDC/alumiiniumist blistritesse.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Skilarence 120 mg gastroresistentsed tabletid dimetüülfumaraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Skilarence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Skilarence'i võtmist
3. Kuidas Skilarence'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Skilarence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Skilarence ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Skilarence

Skilarence on ravim, mis sisaldab toimeainena dimetüülfumaraati. Dimetüülfumaraat toimib immuunsüsteemi rakkudele (keha loomulik kaitsemehhanism). See muudab immuunsüsteemi aktiivsust, vähendades psoriaasi põhjustavate teatud ainete produktsiooni.

Milleks Skilarence'i kasutatakse

Skilarence'i tablette kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel. Psoriaas on haigus, mis põhjustab nahal paksenenud, põletikulisi ja punaseid piirkondi, mis on tihti kaetud hõbedaste soomustega.

Ravivastus Skilarence'ile tekib üldjuhul juba 3. nädalal ja aja jooksul paraneb. Kogemused teiste sarnaste dimetüülfumaraati sisaldavate ravimitega näitavad ravist saadava kasu püsimummist vähemalt kuni 24 kuud.

2. Mida on vaja teada enne Skilarence'i võtmist

Ärge võtke Skilarence'i:

- kui olete dimetüülfumaraadi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb raskeid mao- või soolehäireid;
- kui teil esineb raskeid maksa- või neeruhäireid;
- kui olete rase või imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Skilarence'i tablettide võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Jälgimine

Skilarence võib põhjustada teil vere-, maksa- või neeruhäireid. Teile tehakse enne ravi ja seejärel regulaarselt ravi ajal vere- ja uriinianalüüse. Seda tehakse veendumaks, et teil ei teki neid tüsistusi ning et saate jätkata selle ravimi kasutamist. Olenevalt nende vere- ja uriinianalüüside tulemustest võib arst otsustada suurendada Skilarence'i annust vastavalt soovitatavale kavale (vt lõik 3), jätta teie annuse muutmata, vähendada teie annust või ravi täielikult lõpetada.

Infektsioonid

Vere valgelibleid aitavad teie kehal infektsioonidega võidelda. Skilarence võib vähendada teie vere valgeliblede arvu. Kui arvate, et teil võib olla infektsioon, pidage nõu oma arstiga. Sümptomiteks on muu hulgas palavik, valu, lihasvalud, peavalu, isutus ja üldine nõrkustunne. Kui teil on enne ravi alustamist Skilarence'iga või ravi ajal tõsine infektsioon, võib arst soovitada teil Skilarence'i mitte võtta kuni infektsiooni kadumiseni.

Seedetrakti häired

Õelge oma arstile, kui teil on mao- või soolehäireid. Arst soovib teile, mida peate ravi ajal Skilarence'iga jälgima.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi võtta lapsed ja alla 18-aastased noorukid, sest seda ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Skilarence

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või võite võtta mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige teatage oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- **Dimetüülfumaraat või muud fumaraadid.** Skilarence'is sisalduvat toimeainet dimetüülfumaraati kasutatakse ka muudes ravimites, nagu tabletid, salvid ja vannilisandid. Peate vältima muude fumaraate sisaldavate toodete kasutamist, et vältida liigse koguse tarbimist.
- **Muud psoriaasi raviks kasutatavad ravimid,** nagu metotreksaat, retinoidid, psoraleenid, tsüklosporiin või muud immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt immunosuppressandid või tsütostaatikumid). Neid ravimeid Skilarence'iga kombineerides võib teil suurened a immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemise risk.
- **Muud ravimid, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni,** nagu metotreksaat või tsüklosporiin (kasutatakse psoriaasi raviks), aminoglükosiidid (kasutatakse infektsioonide raviks), diureetikumid (mis suurendavad uriinieritust), mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (kasutatakse valu raviks) või liitium (kasutatakse bipolaarse häire ja depressiooni raviks). Nende ravimite kasutamisel koos Skilarence'iga võib suurened a teie neerudel avalduvate kõrvaltoimete risk.

Raske või pikaajalise kõhulahtisuse tekkimisel Skilarence'i kasutamise tõttu ei pruugi teised ravimid toimida nii hästi, kui ette nähtud. Sellisel juhul rääkige oma arstile oma kõhulahtisusest. See on eriti oluline kui võtate rasedumisvastaseid vahendeid (tablette), kuna nende toime võib väheneda ja teil võib osutuda vajalikuks kasutada raseduse ennetamiseks täiendavaid meetodeid. Vt juhiseid selle rasedumisvastase vahendi pakendi infolehel, mida kasutate.

Kui vajate vaktsineerimist, pidage nõu oma arstiga. Teatavat tüüpi vaktsiinid (elusvaktsiinid) võivad põhjustada infektsiooni nende kasutamisel ravi ajal Skilarence'iga. Teie arst annab teile nõu, kuidas oleks parem toimida.

Skilarence koos alkoholiga

Ravi ajal Skilarence'iga vältige kangete alkoholsete jookide tarvitamist (rohkem kui 50 ml alkoholset jooki, mis sisaldab rohkem kui 30 mahuprotsenti alkoholi), sest alkoholil võib tekkida selle ravimiga koostoime. See võib põhjustada mao- ja soolehäireid.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Skilarence'i raseduse ajal või kui soovite rasestuda, sest Skilarence võib kahjustada teie sündimata last. Ravi ajal Skilarence'iga kasutage raseduse vältimiseks efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt ka eespool „Muud ravimid ja Skilarence“). Mao- ja soolestikuprobleemide korral, mis võivad vähendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust, tuleb teil pöörduda oma arsti poole, kes annab teile nõu täiendavate rasestumisvastaste vahendite osas.

Ärge imetage last ravi ajal Skilarence'iga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Skilarence võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast Skilarence'i võtmist võite tunda pearinglust või väsimust. Sel juhul olge autot juhtides või masinaid käsitsedes ettevaatlik.

Skilarence sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Skilarence sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Skilarence'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Arst alustab teie ravi väikese annusega Skilarence'i tablettidega, kasutades 30 mg tablette. See aitab teie organismil harjuda ravimiga ja vähendada kõrvaltoimete tekkimise võimalust, nt mao- ja soolestikuprobleemid. Annust suurendatakse 30 mg võrra iga nädal allpool tabelis näidatud viisil. Kui olete jõudnud Skilarence'i annuseni 120 mg päevas, mis toimub harilikult alates 4. nädalast, võite mugavuse mõttes hakata võtma 120 mg tablette. Kui hakkate võtma 30 mg tablettide asemel 120 mg tablette, palun veenduge, et kasutate õiget tabletti ja annust.

| Ravinädal | Tableti tugevus | Mitu tabletti ööpäevas võtta | | | Tablettide arv ööpäevas | Ööpäevane koguannus |
|-----------|-----------------|------------------------------|-----------|----------|-------------------------|---------------------|
| | | Hommikusöök | Lõunasöök | Õhtusöök | | |
| 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 |

Teie arst kontrollib teie tervisliku seisundi paranemist pärast Skilarence'i võtmise alustamist ja kontrollib teid kõrvaltoimete suhtes. Kui teil tekib pärast annuse suurendamist raskeid kõrvaltoimeid, võib teie arst soovitada teil ajutiselt naasta eelmise annuse juurde. Kui kõrvaltoimed ei ole häirivad, suurendatakse teie annust, kuni saavutatakse hea kontroll teie seisundi üle. Te ei pruugi vajada maksimaalset annust 720 mg ööpäevas, nagu ülal tabelis näidatud. Kui teie seisund on piisavalt paranenud, kaalub teie arst võimalusi Skilarence'i ööpäevase annuse järkjärguliseks vähendamiseks teie paranemist säilitava tasemeni.

Manustamisviis

Neelake Skilarence'i tabletid alla tervelt koos vedelikuga. Võtke oma tablett/tabletid söögikorra ajal või kohe selle järel. Ärge Skilarence'i tablette purustage, poolitage, lahustage ega närige, kuna nende eriline kate aitab ennetada maoärritust.

Kui te võtate Skilarence'i rohkem kui ette nähtud

Kui te arvate, et olete võtnud liiga palju Skilarence'i tablette, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Skilarence'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal ja jätkake ravimi võtmist täpselt käesolevas infolehes kirjeldatud või arstiga kokkulepitud viisil. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned

nendest kõrvaltoimetest, nagu näo- või kehapunetus (õhetus), kõhulahtisus, maohäired ja iiveldus, ravi jätkudes tavaliselt paranevad.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mis võivad Skilarence'i kasutamisel tekkida, on allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid, neerupuudulikkus või neeruhaigus, mida nimetatakse Fanconi sündroomiks, või raske ajuinfektsioon, mida nimetatakse progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks (PML). Nende esinemissagedus ei ole teada. Sümtomeid vt altpoolt.

Allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid

Allergilised ehk ülitundlikkusreaktsioonid on harvad, kuid võivad olla väga raskekujulised. Näo või keha punetus (õhetus) on väga sage kõrvaltoime, mis võib esineda enam kui ühel 10-st inimesest. Kui teil aga tekib õhetus ja lisaks järgmised nähud:

- hingeldamine, hingamisraskused või hingamispuudulikkus,
 - näo, huulte, suu või keele paistetus,
- siis katkestage Skilarence'i võtmine ja helistage kohe arstile.

Ajuinfektsioon PML

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) on harvaesinev tõsine ajuinfektsioon, mis võib põhjustada raske puude tekkimist või surma. Kui märkate ühel kehapooltel tekkinud või süvenevat nõrkust, kohmakust, muutusi nägemises, mõtlemises või mälus, segasust või mitu päeva kestvaid muutusi isiksuses, katkestage Skilarence'i võtmine ja pidage kohe nõu oma arstiga.

Fanconi sündroom

Fanconi sündroom on harvaesinev tõsine neeruhaigus, mis võib tekkida Skilarence'i võtmisel. Kui märkate uriinierituse suurenemist (või sagenemist) või teil on tavalisest suurem janu ja joote tavalisest rohkem, teie lihased näivad nõrgemad, teil tekib luumurd või on lihtsalt valusid, pidage nõu arstiga niipea kui võimalik, et seda saaks täpsemalt uurida.

Öelge oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede (lümfotsüütide) arvu vähenemine (lümfopenia);
- kõikide vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);
- näo- või kehapunetus (õhetus);
- kõhulahtisus;
- kõhu paisumine, kõhuvalu või krampid;
- iiveldus.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kõikide vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);
- spetsiifiliste vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- teatavate ensüümide aktiivsuse suurenemine veres (kasutatakse maksa tervise kontrollimiseks);
- oksendamine;
- kõhukinnisus;
- gaasid (kõhupuhitus), ebamugavustunne kõhus, seedehäired;
- isu vähenemine;
- peavalu;
- väsimustunne;
- nõrkus;
- kuumatunne;
- ebataoline nahatundlikkus, nt sügelemis-, põletamis-, kipitamis-, kõditamis- või kihelemistunne;
- roosakad või punakad laigud nahal (erüteem) .

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- peeringlus;
- liigne valgusisaldus uriinis (proteinuuria);

- seerumi kreatiniinisalduse (aine veres, mille järgi mõõdetakse neerutalitlust) suurenemine.

Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline nahareaktsioon

Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

- äge lümfoidne leukeemia (verevähi vorm)
- igat tüüpi vererakkude arvu vähenemine (pantsütopeenia)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- võõtohatis.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Skilarence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Skilarence 120 mg sisaldab

- Toimeaine on dimetüülfumaraat. Üks tablett sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.
- Muud koostisosad on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, metakrüülhappe- etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), talk, trietüültsitraat, titaandioksiid (E171), simetikoon, indigokarmiin (E132) ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Skilarence 120 mg välja näeb ja pakendi sisu

Skilarence 120 mg on sinine ümmargune tablett, mille ligikaudne diameeter on 11,6 mm.

Pakendi suurused: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 ja 400 gastroresistentset tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Tabletid on pakitud PVC/PVDC/alumiiniumist blistritesse.

Müügiloo hoidja

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Hispaania

Tel. +34 93 291 30 00

Tootja

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.
Ctra. de Martorell 41-61
E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.