

**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

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 30 mg dimetüülfumaraati.

### Skilarence 120 mg

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 120 mg dimetüülfumaraati.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

#### Skilarence 30 mg

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

#### Skilarence 120 mg

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

### Skilarence 30 mg

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

### Skilarence 120 mg

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

Taluvuse parandamiseks on soovitatav alustada ravi väikese algannusega, mida seejärel järk-järgult suurendatakse. Esimesel nädalal võetakse Skilarence 30 mg üks kord ööpäevas (1 tablett õhtul). Teisel nädalal võetakse Skilarence 30 mg kaks korda ööpäevas (1 tablett hommikul ja 1 õhtul). Kolmandal nädalal võetakse Skilarence 30 mg kolm korda ööpäevas (1 tablett hommikul, 1 keskpäeval ja 1 õhtul). Alates neljandast nädalast hakatakse võtma ainult 1 tablett Skilarence 120 mg 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 (3 x 2 tabletti Skilarence 120 mg).

Nädal	Tablettide arv			Dimetüülfumaraadi ööpäevane koguanus (mg)
	Hommik	Keskpäev	Õhtu	
<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

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

Skilarence on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Skilarence'i 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 abiainete 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 pole uuritud eelnevalt madala leukotsüütide või lümfotsüütide arvuga patsientidel.

#### *Enne ravi*

Enne ravi alustamist Skilarence'iga 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 Skilarence'iga 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 Skilarence'iga võib alustada alles pärast infektsiooni taandumist. Kui patsiendil tekib infektsioon ravi ajal Skilarence'iga, tuleb kaaluda ravi peatamist ja hinnata uuesti sellega seotud kasu ja riske, enne kui ravi uuesti alustada. Skilarence'i 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 lümfopeenia tekkimist ravi käigus dimetüülfumaraadiga. Patsiente, kellel tekib lümfopeenia, 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 Skilarence'iga 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 toimemehhanismi, 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. Skilarence on raske seedetrakti haigusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Taluvust seedetraktile võib parandada annuse tiitrimise ajakava järgimine ravi alustamisel Skilarence'iga ning Skilarence'i võtmine koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

#### Neerufunktsioon

Kuna neerude kaudu eritumisel on Skilarence'i kliirensis väheoluline osa, on ebatõenäoline, et neerukahjustus mõjutaks farmakokineetilisi omadusi, ning seetõttu ei eeldata annuste kohandamise vajadust kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

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 urea 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 fosfatauria (võib esineda samaaegselt hüpofosfateemiaga). Progresseerumisel võivad tekkida sümptomid nagu polüuuria, polüdipsia ja proksimaalne lihaskõrvalus. 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. Maksafunktsiooni näitajate asjakohaste kliiniliste muutuste korral, eelkõige teiste põhjuste puudumisel, tuleb kaaluda annuse vähendamist või lõpetamist.

### Nahaõhetus

Patsiente tuleb teavitada, et neil võib tekkida Skilarence'i manustamise mõne esimese nädala jooksul nahaõhetus (vt lõik 4.8).

### Laktoos

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

## **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, immunosupressandid või tsütostaatikumid) tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Skilarence-ravi ajal tuleb vältida teiste fumaarhappe derivaatide samaaegset (paikset ja süsteemset) kasutamist.

Samaaegne ravi nefrotoksiliste ainete (nt metotreksaat, tsüklosporiin, aminoglükosiidid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid 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 alkohoolsete 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.

Skilarence'i 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 ravi ajal Skilarence'iga kõhulahtisus, võib suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus väheneda ning võib osutada vajalikuks kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid barjäärimeetodeid (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**

Mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. 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**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Skilarence'i kasutamisel III faasi kliinilises uuringus (1102) psoriaasiga patsientidel täheldatud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid seedetraktiga seotud nähud (62,7%), õhetus (20,8%) ja lümfopenia (10,0%). Enamik kõrvaltoimetest olid kerged ja ei põhjustanud uuringuravi katkestamist. Ainsad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravi katkestamist > 5% patsientidel, olid seedetrakti reaktsioonid. Soovitusi kõrvaltoimete jälgimiseks ja kliiniliseks raviks vt lõik 4.4.

#### Kõrvaltoimete tabel

Järgnev loend sisaldab kliinilises uuringus 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).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Sagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Herpes zoster</i>	Teadmata**
Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfopenia Leukopeenia Eosinofiilia Leukotsütoos Äge lümfoidne leukeemia* Pöördumatu pantsütopeenia*	Väga sage Väga sage Sage Sage Väga harv Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isu vähenemine	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu Paresteesia Peeringlus* 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 Pruritus Allergiline nahareaktsioon	Sage Sage Sage Harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Neerude ja kuseteede häired	Proteinuuria Neerupuudulikkus Fanconi sündroom*	Aeg-ajalt Teadmata Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Kuumatunne Asteenial	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).

#### *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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See



võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

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

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: 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- $\kappa$ B) tuumafaktori kergete kapahelate tugevdaja transkriptsiooni aktiivsuse inhibeerimist.

Dimetüülfumaraadi ja monometüülfumaraadi põhitoidet peetakse immunomodulaatorseks, mis põhjustab T-abistajarakkude ( $T_h$ ) üleminekut  $T_h1$ - ja  $T_h17$ -profiililt  $T_h2$ -fenotüübile. Põletikulise tsütokiini tootmine väheneb, mis indutseerib proapoptootilist 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 võrdlusravimiga kontrollitud III faasi uuringus (1102) mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel (uuring 1102). 704 patsienti randomiseeriti kasutama Skilarence'i, aktiivset võrdlusravimit (Fumaderm, kombinatsioonravim sama dimetüülfumaraadisisaldusega 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 europiidsest 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**

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

Fumaderm = aktiivne võrdlusravim, kombinatsioonravim sama dimetüülfumaraadisaldusega koos kolme monoetüülfumaraadi soolaga; n = kätesaadavate andmetega patsientide arv; N = patsientide arv populatsioonis; PASI = psoriaasi pinna ja raskuse indeks; PGA = arsti üldhinnang; <sup>a</sup>Skilarence'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. <sup>b</sup>Skilarence'i mittehalvemus 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 kätesaadavad; 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 selle näidustuse 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 seonduvus 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 hüdrolüüs monometüülfumaraadiks toimub kiiresti pH-väärtusel 8 (pH peensooles), kuid mitte pH-väärtusel 1 (pH maos). Osa kogu dimetüülfumaraadist hüdrolüüsitakse 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 CO<sub>2</sub> 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<sub>max</sub> 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 keskkonna ilma tsütokroom P450 osaluseta, ei eeldata patsientidel maksakahjustuse mõju plasmakontsentratsioonile (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud 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 kerget 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 soovitusliku 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 Skilarence 120 mg

*Tuum:*

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

#### Skilarence 30 mg

*Kate:*

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)

Talk

Trietüülsitraat

Titaandioksiid (E171)  
Simetikoon

Skilarence 120 mg

*Kate:*

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)

Talk

Trietüültsitraat

Titaandioksiid (E171)

Simetikoon

Indigokarmiin (E132)

Naatriumhüdroksoid

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Skilarence 30 mg

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

Skilarence 120 mg

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

## **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. Nacional II, Km. 593, 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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **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 raskekujuliste 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 infolehtelt.

#### 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 ja vähendab psoriaasi põhjustavate 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 püsimumist 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, veendumaks et teil ei teki neid tüsistusi ning et saate jätkata selle ravimi kasutamist. Olenevalt nende vere- ja uriinianalüüside tulemustest võib arst vähendada teil Skilarence'i annust või ravi 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

Öelge 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 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 öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- **Dimetüülfumaraat või muud fumaraadid.** Skilarence'is toimeainena sisalduvat 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 immunosupressandid või tsütostaatikumid (immuunsüsteemi mõjutavad ravimid). Neid ravimeid Skilarence'iga kombineerides võib teil suurened immunosüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemise risk.
- **Muud ravimid, mis võivad mõjutada teie neerutalitlust,** 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 teie neerudel avalduvate kõrvaltoimete risk.

Raske või pikaajalise kõhulahtisuse tekkimisel Skilarence'i kasutamise ajal ei pruugi teised ravimid toimida nii hästi, kui ette nähtud. Rääkige oma arstile, kui teil esineb tugevat kõhulahtisust ja te tunnete muret, et teie poolt võetavad muud ravimid ei pruugi toimida. Kui võtate rasestumisvastaseid vahendeid (tablette), võib nende toime väheneda ja teil võib osutuda vajalikuks kasutada raseduse ennetamiseks muid, barjäärimeetodeid. 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“).

Ärge imetage last ravi ajal Skilarence'iga.

### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Skilarence võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 tablettidega (kasutades Skilarence'i 30 mg tablette). See aitab vähendada maohäireid ja teisi kõrvaltoimeid. Teie annust suurendatakse iga nädal allpool tabelis näidatud viisil (minnes alates 4. nädalast üle 120 mg Skilarence'i tablettidele).

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 häirivad, suurendatakse teie annust, kuni saavutatakse hea kontroll teie seisundi üle. Te ei pruugi vajada maksimaalset annust 720 mg ööpäevas. 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 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, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

## **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 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 teil on tavalisest suurem janu tunne ja joo te 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 sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

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

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

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

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- allergiline nahareaktsioon.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):

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

Esinemissagedus teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- võõtohatis

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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 teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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, trietüültsitraat, 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.

Ctr. Nacional II, Km. 593

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

Almirall, S.A., Тел./ 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

**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. Äрге 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 ja vähendab psoriaasi põhjustavate 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**

##### **Äрге 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, et veenduda, et teil ei teki neid tüsistusi ning et saate jätkata selle ravimi kasutamist. Olenevalt nende vere- ja uriinianalüüsides tulemustest võib arst vähendada teil Skilarence'i annust või ravi lõpetada.

### Infektsioonid

Vere valgeliblel 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

Öelge 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 immunosuppressandid või tsütostaatikumid (immuunsüsteemi mõjutavad ravimid). Neid ravimeid Skilarence'iga kombineerides võib teil suurened immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete esinemise risk.
- **Muud ravimid, mis võivad mõjutada teie neerutalitlust,** 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 teie neerudel avalduvate kõrvaltoimete risk.

Raske või pikaajalise kõhulahtisuse tekkimisel Skilarence'i kasutamise ajal ei pruugi teised ravimid toimida nii hästi, kui ette nähtud. Rääkige oma arstile, kui teil esineb tugevat kõhulahtisust ja te tunnete muret, et teie poolt võetavad muud ravimid ei pruugi toimida. Kui võtate rasestumisvastaseid vahendeid (tablette), võib nende toime väheneda ja teil võib osutada vajalikuks kasutada raseduse ennetamiseks muid, barjäärimeetodeid. 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“).

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 oma ravi väikese annusega tablettidega (kasutades Skilarence'i 30 mg tablette). See aitab vähendada maohäireid ja teisi kõrvaltoimeid. Teie annust suurendatakse iga nädal allpool tabelis näidatud viisil (minnes alates 4. nädalast üle 120 mg Skilarence'i tablettidele).

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 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. 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 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, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.

### **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 teil on tavalisest suurem janu tunne ja joo te 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 sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede (lümfootsüütide) arvu vähenemine (lümfopeenia);
- kõikide vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);
- näo- või kehapunetus (õhetus);
- kõhulahtisus;
- kõhu paisumine, kõhuvalu või krambid;
- iiveldus.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõikide vere valgeliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);
- spetsiifiliste vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- teatavate ensüümide aktiivsuse tõus 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 esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

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

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- allergiline nahareaktsioon

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):

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

Esinemissagedus teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- võõtohatis

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

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 teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades 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, trietüülsitraat, 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.

### 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.  
Ctr. Nacional II, Km. 593  
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/ Česká republika/ Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Magyarország/ Malta/ România/ Slovenija/ Slovenská republika

Almirall, S.A., Тел./ 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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

**Muud teabeallikad**

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