

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Skilarence 30 mg želučanootporne tablete
Skilarence 120 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Želučanootporne tablete Skilarence 30 mg

Jedna želučanootporna tableta sadrži 30 mg dimetilfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna želučanootporna tableta sadrži 34,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Želučanootporne tablete Skilarence 120 mg

Jedna želučanootporna tableta sadrži 120 mg dimetilfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna želučanootporna tableta sadrži 136,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta

Želučanootporne tablete Skilarence 30 mg

Bijela, filmom obložena, okrugla, bikonveksna tableta promjera približno 6,8 mm.

Želučanootporne tablete Skilarence 120 mg

Plava, filmom obložena, okrugla, bikonveksna tableta promjera približno 11,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skilarence je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih kojima je potrebna sistemska medikamentozna terapija.

4.2 Doziranje i način primjene

Skilarence je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika iskusnog u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze.

Doziranje

Kako bi se poboljšala podnošljivost lijeka Skilarence, preporučuje se početi liječenje niskom početnom dozom s kasnijim postupnim povećanjem. U prvom tjednu, doza od 30 mg uzima se jednom dnevno (1 tableta uvečer). U drugom tjednu, doza od 30 mg uzima se dvaput dnevno (1 tableta ujutro i 1 uvečer). U trećem tjednu, doza od 30 mg uzima se triput dnevno (1 tableta ujutro, 1 u podne i 1 uvečer). Od četvrtog tjedna, u liječenju se prelazi na samo 1 tabletu u dozi od 120 mg uvečer. Doza

se zatim kroz sljedećih pet tjedana povećava svaki tjedan za jednu tabletu lijeka od 120 mg, u različito doba dana, kako je prikazano u tablici u nastavku. Maksimalna dopuštena dnevna doza je 720 mg (šest tableta od 120 mg).

Tjedan	Broj tableta			Ukupna dnevna doza (mg) dimetilfumarata
	Jutro	Podne	Večer	
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

Ako se pojedino povećanje doze ne podnosi, može se privremeno smanjiti na zadnju podnošljivu dozu.

Ako se zapazi uspjeh liječenja prije nego se dostigne maksimalna doza, nije potrebno daljnje povećanje doze. Nakon postizanja klinički značajnog poboljšanja kožnih lezija, treba razmotriti postupno smanjenje dnevne doze lijeka Skilarence do individualno prilagođene doze održavanja.

Modifikacije doziranja mogu također biti potrebne ako se uoče abnormalnosti laboratorijskih parametara (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

Klinička ispitivanja lijeka Skilarence nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se odredilo imaju li oni različiti odgovor u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina (vidjeti dio 5.2). Na temelju farmakologije dimetilfumarata, ne očekuje se potreba za prilagodbom doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skilarence kod djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka za Skilarence kod pedijatrijske populacije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete se moraju progutati cijele s tekućinom tijekom ili neposredno nakon obroka.

Ovojnica želučanoopornih tableta služi za sprječavanje iritacije želuca. Stoga se tablete ne smiju

drobiti, dijeliti, otapati ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teški gastrointestinalni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega.
- Trudnoća i dojenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematologija

Skilarence može smanjiti broj leukocita i limfocita (vidjeti dio 4.8). Nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem leukocita ili limfocita.

Prije liječenja

Prije uvođenja liječenja, mora biti dostupna trenutna kompletna krvna slika (uključujući diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita). Liječenje se ne smije započeti ako je u nalazu prisutna leukopenija ispod $3,0 \times 10^9/L$, limfopenija ispod $1,0 \times 10^9/L$ ili neki druga patološka vrijednost.

Tijekom liječenja

Tijekom liječenja treba provjeriti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku svaka 3 mjeseca. Potrebno je reagirati u sljedećim okolnostima:

Leukopenija

Ako se otkrije značajno smanjenje ukupnog broja bijelih krvnih stanica, situacija se mora pažljivo nadzirati, a liječenje se treba prekinuti pri razinama ispod $3,0 \times 10^9/L$.

Limfopenija

Ako broj limfocita padne ispod $1,0 \times 10^9/L$, ali je $\geq 0,7 \times 10^9/L$, treba obavljati mjesečno praćenje krvi dok se vrijednosti ne vrate na $1,0 \times 10^9/L$ ili više u dvije uzastopne pretrage krvi kada se opet može uvesti praćenje s učestalošću svaka 3 mjeseca.

Ako limfociti padnu ispod $0,7 \times 10^9/L$, treba ponoviti pretragu krvi i ako se potvrde razine ispod $0,7 \times 10^9/L$, tada se liječenje mora odmah prekinuti. Bolesnike koji razviju limfopeniju treba nadzirati nakon prekida liječenja sve dok im se broj limfocita ne vrati u normalan raspon (vidjeti dio 4.8).

Drugi hematološki poremećaji

U slučaju drugih patoloških vrijednosti liječenje se mora prekinuti te se preporučuje oprez. U svakom slučaju, krvnu sliku treba pratiti sve dok se vrijednosti ne vrate u normalan raspon.

Infekcije

Skilarence je imunomodulator i može utjecati na način odgovora imunološkog sustava na infekciju. Za bolesnike u kojih je prethodno prisutna klinički relevantna infekcija, liječnik treba odlučiti treba li započeti liječenje jedino nakon što se infekcija izliječi. Ako bolesnik razvije infekciju tijekom liječenja, potrebno je razmotriti prekid liječenja i ponovno procijeniti koristi i rizike prije ponovnog uvođenja liječenja. Bolesnike koji primaju ovaj lijek treba uputiti da simptome infekcije prijave liječniku.

Oportunističke infekcije / progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

Pri primjeni drugih lijekova koji sadrže dimetilfumarat zabilježeni su slučajevi oportunističkih infekcija, posebice progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JC virusom) koja može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku onesposobljenost. PML je vjerojatno posljedica kombinacije više čimbenika.

Prethodna infekcija JC virusom smatra se preduvjetom za razvoj PML-a. Rizični čimbenici mogu

uključivati prethodno imunosupresivno liječenje te prisutnost pojedinih pridruženih poremećaja (kao što su neki autoimuni poremećaji ili hematološki maligniteti). Promijenjen ili oslabljen imunološki sustav, kao i genetski ili okolišni čimbenici, također mogu predstavljati rizične čimbenike.

Perzistentna umjerena ili teška limfopenija tijekom liječenja dimetilfumaratom također se smatra rizičnim čimbenikom za PML. Bolesnike koji razviju limfopeniju treba pratiti zbog znakova i simptoma oportunističkih infekcija, posebice zbog simptoma koji mogu upućivati na PML. Karakteristični simptomi povezani s PML-om su različiti, pogoršavaju se tijekom dana i tjedana te uključuju progresivno slabljenje jedne strane tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene mišljenja, pamćenja i orijentacije koje dovode do zbunjenosti i promjena osobnosti. Ako se sumnja na PML, liječenje treba odmah prekinuti te provesti daljnje odgovarajuće neurološke i radiološke pretrage.

Prethodno i istodobno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Skilarence u bolesnika koji su prethodno liječeni drugim imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima. Pri prebacivanju bolesnika s takvih lijekova na Skilarence, treba uzeti u obzir poluvijek eliminacije i mehanizam djelovanja tog lijeka, kako bi se izbjegli aditivni učinci na imunološki sustav.

Nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Skilarence istodobno s drugim imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Prethodno prisutne gastrointestinalne bolesti

Skilarence nije ispitivan u bolesnika s prethodno prisutnom gastrointestinalnom bolešću. On je kontraindiciran u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću (vidjeti dio 4.3). Gastrointestinalna podnošljivost može se poboljšati pridržavanjem rasporeda za titraciju doze na početku liječenja i uzimanjem želučanootporne(ih) tablete(a) s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Bubrežna funkcija

Tijekom placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III, nije zapaženo pogoršanje bubrežne funkcije u skupinama liječenja za vrijeme terapije. Iako Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su neki slučajevi bubrežne toksičnosti uz estere fumaratne kiseline. Zato je Skilarence kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju (npr. kreatinin, ureu u krvi i analizu urina) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga. U slučaju klinički relevantne promjene bubrežne funkcije, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.

Fanconijev sindrom

Rano postavljanje dijagnoze Fanconijeva sindroma i prekid liječenja lijekom Skilarence važno je za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, budući da je sindrom obično reverzibilan. Najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće istodobno s hipofosfatemijom) (vidjeti dio 4.8). Progresija može uključivati ​​simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima hipofosfatemične osteomalacije s nelokaliziranim koštanim bolovima mogu se pojaviti povišena alkalna fosfataza u serumu i stres frakture. Značajno je da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjenja brzine glomerularne filtracije. U slučaju nejasnih simptoma treba imati na umu Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.

Jetrena funkcija

Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju (AST, ALT, GGT, ALP) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga, budući da je uočen porast jetrenih enzima u nekih bolesnika u ispitivanju faze III (vidjeti dio 4.8). U slučaju klinički relevantne promjene parametara funkcije jetre, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2).

Navale crvenila

Bolesnici moraju biti svjesni da će vjerojatno imati navale crvenila u prvih nekoliko tjedana liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Skilarence je potrebno oprezno koristiti u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom protiv psorijaze (npr. metotreksatom, retinoidima, psoralenima, ciklosporinom, imunosupresivima ili citostaticima) (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

Istodobno liječenje nefrotoksičnim tvarima (npr. metotreksatom, ciklosporinom, aminoglikozidima, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) ili litijem) može povećati mogućnost bubrenih nuspojava (npr. proteinurije) u bolesnika koji uzimaju Skilarence.

U slučajevima teške ili prolongirane dijareje tijekom liječenja lijekom Skilarence, može biti utjecaja na apsorpciju drugih lijekova. Potreban je oprez kod propisivanja lijekova s uskim terapijskim indeksom koji zahtijevaju apsorpciju u probavnom traktu. Djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena te se preporučuje korištenje alternativnih mehaničkih metoda kontracepcije kako bi se spriječila mogućnost neuspjeha kontracepcije (vidjeti informacije o lijeku za oralni kontraceptiv).

Treba se izbjegavati konzumacija velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30 % volumnog udjela alkohola) jer može dovesti do povećanja brzine rastvaranja lijeka Skilarence i tako povećati učestalost gastrointestinalnih nuspojava.

Cijepljenje tijekom liječenja lijekom Skilarence nije ispitivano. Imunosupresija je čimbenik rizika pri primjeni živih cjepiva. Potrebno je odvagati koristi i rizike cijepljenja.

Nema dokaza interakcije lijeka s citokromom P450 i najčešćim efluksnim i unosnim membranskim prijenosnicima, stoga se ne očekuju interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju ili prenose tim sustavima (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti lijek Skilarence u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju. Mogle bi biti potrebne dodatne metode kontracepcije u slučaju želučanih i crijevnih problema koji bi mogli smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni dimetilfumarata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Skilarence je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče. Stoga je lijek Skilarence kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ne postoje podaci o djelovanju lijeka Skilarence na plodnost u ljudi i životinja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Skilarence može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Skilarence mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave opažene kod lijeka Skilarence su gastrointestinalni događaji praćeni crvenilom i limfopenijom.

Tablični popis nuspojava

U nastavku je popis nuspojava koje su imali bolesnici liječeni lijekom Skilarence tijekom kliničkog razvoja, nakon stavljanja lijeka u promet i s lijekom Fumaderm, sličnim lijekom koji sadrži dimetilfumarat zajedno s drugim esterima fumaratne kiseline.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	Herpes zoster	Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfopenija Leukopenija Eozinofilija Leukocitoza Akutna limfatična leukemija* Ireverzibilna pancitopenija*	Vrlo često Vrlo često Često Često Vrlo rijetko Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit	Često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja Parestezija Omaglica* Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	Često Često Manje često Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji probavnog sustava	Proljevo Distenzija abdomena Bol u trbuhu Mučnina Povraćanje Dispepsija Zatvor Nelagoda u trbuhu Flatulencija	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Često Često Često Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem Osjećaj žarenja kože Pruritus Alergijska reakcija na koži	Često Često Često Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Proteinurija Zatajenje bubrega Fanconijev sindrom*	Manje često Nepoznato Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Osjećaj vrućine Astenija	Često Često Često
Pretrage	Povećani jetreni enzimi Povišena razina kreatinina u serumu*	Često Manje često

* Dodatne nuspojave uz prijavljene za lijek Fumaderm, sličan lijek koji sadrži dimetilfumarat zajedno s drugim esterima fumaratne kiseline.

**Nuspojave prijavljene tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Gastrointestinalni poremećaji

Podaci iz kliničkog ispitivanja faze III, kao i iz literature, pokazuju da je pojava gastrointestinalnih poremećaja uz lijekove koji sadrže dimetilfumarat najvjerojatnija u prva 2 do 3 mjeseca od početka liječenja. Nema jasne povezanosti s dozom i nisu identificirani rizični čimbenici za ove nuspojave. Česta nuspojava u bolesnika koji su uzimali Skilarence bila je dijareja (36,9 %) što je dovelo do prekida uzimanja lijeka u otprilike 10 % bolesnika. Više od 90 % ovih događaja proljeva bilo je blage do umjerene težine (vidjeti dio 4.4).

Jedine nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u >5 % bolesnika bile su gastrointestinalne reakcije. Za preporuke o praćenju i kliničko zbrinjavanje nuspojava vidjeti dio 4.4.

Navale crvenila

Temeljeno na opažanjima u kliničkom ispitivanju faze III, kao i na podacima iz literature, vjerojatnost pojave navale crvenila najveća je tijekom prvih tjedana liječenja te se s vremenom smanjuje. U kliničkom ispitivanju ukupno je 20,8 % bolesnika koji su primali Skilarence doživjelo navale crvenila, koje su u većini slučajeva bile blage (vidjeti dio 4.4). Objavljena klinička iskustva s lijekovima koji sadrže dimetilfumarat pokazuju da pojedine epizode navale crvenila počinju kratko nakon uzimanja tableta i prolaze unutar nekoliko sati.

Hematološke promjene

Podaci iz kliničkog ispitivanja faze III, kao i iz literature, pokazuju da su promjene hematoloških parametara najvjerojatnije tijekom prva 3 mjeseca od početka liječenja dimetilfumaratom. Nadalje, u kliničkom ispitivanju došlo je do blagog smanjenja srednjih vrijednosti broja limfocita s početkom između 3. i 5. tjedna koje je doseglo maksimum u 12. tjednu kada je približno jedna trećina bolesnika imala vrijednosti broja limfocita ispod $1,0 \times 10^9/L$. Srednje vrijednosti i medijan broja limfocita ostale su unutar normalnog raspona tijekom kliničkog ispitivanja. U 16. tjednu (kraj liječenja) nije bilo daljnjeg opadanja broja limfocita. U 16. tjednu liječenja, 13/175 (7,4 %) bolesnika je imalo vrijednosti

broja limfocita $<0,7 \times 10^9/L$. Uzorci krvi uzeti su za sigurnosne kliničke laboratorijske pretrage kod posjeta tijekom praćenja, samo u slučaju vrijednosti izvan raspona kod prethodnog posjeta. Tijekom faze praćenja bez terapije, zabilježene su razine limfocita od $<0,7 \times 10^9/L$ kod 1/29 (3,5 %) bolesnika 6 mjeseci i kod 0/28 (0 %) 12 mjeseci nakon prekida terapije. Dvanaest (12) mjeseci nakon prekida terapije 3/28 (10,7 %) bolesnika imalo je vrijednosti limfocita niže od $1,0 \times 10^9/L$, što bi odgovaralo 3/279 (1,1 %) bolesnika koji su počeli primati Skilarence.

Za broj leukocita pad je postao uočljiv u 12. tjednu liječenja; polako je ponovno rastao u 16. tjednu (kraj liječenja) i 12 mjeseci nakon završetka liječenja svi su bolesnici imali vrijednosti iznad $3,0 \times 10^9/L$.

Prolazni porast srednjih vrijednosti broja eozinofila zabilježen je već u 3. tjednu liječenja, s dosegnutim maksimumom u 5. i 8. tjednu te povratkom na početne vrijednosti u 16. tjednu.

Za preporuke o praćenju i za kliničko zbrinjavanje hematoloških nuspojava vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomatsko liječenje indicirano je u slučaju predoziranja. Nije poznat specifičan antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ostali imunosupresivi, ATK oznaka: L04AX07

Mehanizam djelovanja

Protuupalno i imunomodulatorno djelovanje dimetilfumarata i njegovog metabolita monometilfumarata nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da nastaju uglavnom zbog interakcije s intracelularnim reduciranim glutationom stanica koje su izravno uključene u patogenezu psorijaze. Ova interakcija s glutationom dovodi do inhibicije translokacije u jezgru i transkripcijske aktivnosti nuklearnog faktora pojačivača kappan lakog lanca aktiviranih B-stanica (NF- κ B).

Smatra se da je glavna aktivnost dimetilfumarata i monometilfumarata imunomodulatorna, dovodeći do pomaka T-pomoćnih stanica (Th) iz profila Th1 i Th17 u Th2 fenotip. Smanjeno je stvaranje upalnih citokina s indukcijom proapoptotičnih događaja, inhibicijom proliferacije keratinocita, smanjenom ekspresijom adhezijskih molekula i smanjenim upalnim infiltratom unutar psorijatičnih plakova.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Skilarence procijenjena je u dvostruko slijepom, placebom i aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju faze III (1102) s 3 kraka, kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom (Ispitivanje 1102). Randomizirano je 704 bolesnika za primanje lijeka Skilarence, aktivnog komparatora (Fumaderm, kombiniranim lijekom s istim sadržajem dimetilfumarata i 3 monoetilfumaratnim solima) ili placebo u omjeru 2:2:1. Bolesnici su započeli liječenje tabletama koje sadrže 30 mg/dan dimetilfumarata ili placebo, titrirajući do najviše 720 mg/dan u oba kraka s aktivnim liječenjem, kako je opisano u dijelu 4.2. Ako je zapažen uspjeh

liječenja prije nego je dostignuta maksimalna doza dimetilfumarata od 720 mg/dan, nije bilo potrebno daljnje povećanje doze i doziranje je trebalo postupno smanjiti na individualnu dozu održavanja. U slučaju pojedinačne nepodnošljivosti povećane doze tijekom 4. i 16. tjedna, bolesnik se vraćao na posljednju podnošljivu dozu uzetu od početka 4. tjedna, koju je bilo potrebno održavati sve do kraja razdoblja liječenja (16. tjedan). Bolesnici su primili liječenje do 16 tjedana, a posjeti praćenja su planirani do 12 mjeseci nakon prekida liječenja.

Demografske i početne karakteristike bile su dobro usklađene između liječenih skupina. Od 699 bolesnika, većina su bili bijelci (99 %) i muškarci (65 %), a srednja dob bila je 44 godine. Većina bolesnika (91 %) bila je u dobi od <65 godina. Većina bolesnika imala je na početku umjerenu psorijazu procijenjeno na temelju Indeksa psorijazom zahvaćenog područja i težine bolesti (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) te Opće procjene liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA): početna srednja vrijednost rezultata prema PASI-ju bila je 16,35, a 60 % bolesnika imalo je umjereni rezultat prema PGA-u. Većina bolesnika prijavila je „jako veliki“ ili „ekstremno veliki“ učinak psorijaze na njihov život procijenjeno na temelju Dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), sa srednjim rezultatom DLQI-ja od 11,5.

Nakon 16 tjedana liječenja, otkriveno je da je lijek Skilarence superioran u odnosu na placebo ($p < 0,0001$) temeljeno na rezultatima PASI 75 i PGA „čisto“ ili „gotovo čisto“ te da nije inferioran (uz korištenje granice neinferiornosti od -15 %) prema aktivnom komparatoru ($p < 0,0003$) temeljeno na rezultatima PASI 75.

Sažetak kliničke djelotvornosti nakon 16 tjedana liječenja u Ispitivanju 1102

Procjena	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Test superiornosti lijeka u odnosu na placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-vrijednost	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dvostrani 99,24 % CI	10,7; 33,7 ^a	13,5; 36,6 ^a	
PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-vrijednost	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dvostrani 99,24 % CI	9,0; 31,0 ^a	13,3; 35,5 ^a	
	Skilarence N=267		Fumaderm N=273
Neinferiornost lijeka Skilarence u odnosu na Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-vrijednost		0,0003 ^b	
Jednostrani 97,5% ponovljeni CI (donja granica)		-11,6 ^b	
PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-vrijednost		0,0007 ^b	
Jednostrani 97,5% ponovljeni CI (donja granica)		-13,0 ^b	

Fumaderm = aktivni komparator, kombinacija lijeka s istim sadržajem dimetilfumarata i 3 monoetilfumaratnim solima, n = broj bolesnika s dostupnim podacima; N = broj bolesnika u populaciji; PASI=Psoriasis Area Severity Index; PGA=Physician's Global Assessment ^a Superiornost lijeka Skilarence u odnosu na Placebo. s razlikom od 22,2 % za PASI 75 i 20,0 % za PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“, superiornost lijeka Fumaderm u odnosu na placebo s razlikom od 25,0 % za PASI 75 i 24,4% za PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“; ^b Neinferiornost lijeka Skilarence u odnosu na Fumaderm s razlikom od -2,8 % za PASI 75 i -4,4 % za PGA rezultat „čisto“ ili „gotovo čisto“.

Srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti rezultata PASI kao mjera ishoda djelotvornosti pokazala je trend koji upućuje na rani klinički odgovor na Skilarence, već u 3. tjednu (-11,8 %), koji je postao statistički značajan do 8. tjedna (-30,9 %). Uočeno je i daljnje poboljšanje do 16. tjedna (-50,8 %).

Koristi liječenja lijekom Skilarence također su potvrđene samoprocijenjenim poboljšanjem kvalitete života od strane bolesnika. U 16. tjednu bolesnici liječeni lijekom Skilarence imali su nižu srednju vrijednost DLQI-a u usporedbi s onima koji su primali placebo (5,4 naprama 8,8).

Povratna pojava bolesti („rebound“) (definirano kao pogoršanje od ≥ 125 % u odnosu na početnu PASI vrijednost) procijenjena je 2 mjeseca nakon završetka liječenja i pokazalo se da uz estere fumaratne kiseline nije od kliničkog značaja s obzirom da je dokumentirana u vrlo malog broja bolesnika (Skilarence 1,1 % i aktivni komparator 2,2 %, u usporedbi s 9,3 % uz placebo).

Podaci o dugoročnoj djelotvornosti za Skilarence trenutno nisu dostupni, međutim u farmakokinetičkim i kliničkim ispitivanjima sistemske izloženosti pokazalo se da su djelotvornost i sigurnost lijeka Skilarence usporedive s aktivnim komparatorom koji sadrži dimetilfumarat. Stoga je opravdano očekivati da će dugoročna djelotvornost lijeka Skilarence također biti usporediva s onom za lijekove koji sadrže dimetilfumarat. Zadržavanje dugoročne djelotvornosti dobro je opisano za druge lijekove koji sadrže dimetilfumarat te se stoga može očekivati da će se koristi liječenja postignute lijekom Skilarence u 16 tjedana zadržati u bolesnika koji se dugoročno liječe tijekom najmanje 24 mjeseca.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Skilarence u svim podskupinama pedijatrijske populacije za psorijazu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, dimetilfumarat nije otkriven u plazmi jer se brzo hidrolizira esterazama u svoj aktivni metabolit monometilfumarat. Nakon peroralne primjene jedne tablete lijeka Skilarence od 120 mg u zdravih ispitanika, monometilfumarat postiže vršne koncentracije u plazmi od otprilike 1325 ng/mL i 1311 ng/mL natašte, odnosno nakon jela. Uzimanje lijeka Skilarence s hranom produžilo je t_{max} monometilfumarata sa 3,5 na 9,0 sati.

Distribucija

Vežanje monometilfumarata za proteine u plazmi je oko 50 %. Dimetilfumarat ne pokazuje nikakav afinitet za vezanje za proteine u serumu što možda dodatno doprinosi njegovoj brznoj eliminaciji iz cirkulacije.

Biotransformacija

Biotransformacija dimetilfumarata ne uključuje citokrom P450 izoenzime. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da monometilfumarat pri terapijskim dozama ne inhibira niti inducira bilo koji od enzima citokroma P450, nije supstrat niti inhibitor P-glikoproteina te nije inhibitor većine uobičajenih efluksnih i unosnih membranskih prijenosnika. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da dimetilfumarat pri terapijskim dozama ne inhibira CYP3A4/5 i BCRP te da je slab inhibitor P-glikoproteina.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se hidroliza dimetilfumarata u monometilfumarat događa brzo pri pH 8 (pH u tankom crijevu), ali ne pri pH 1 (pH u želucu). Dio ukupnog dimetilfumarata hidrolizira se esterazama i alkalnim okolišem u tankom crijevu, dok ostatak ulazi u portalni krvotok. Daljnja ispitivanja pokazala su da dimetilfumarat (a u manjoj mjeri i monometilfumarat) djelomično reagira s reduciranim glutationom te nastaje glutation-spoj. Ti su spojevi otkriveni u ispitivanjima na životinjama u intestinalnoj sluznici štakora te u manjoj mjeri u krvi portalne vene. Nekonjugirani se dimetilfumarat, međutim, ne može otkriti u plazmi životinja ili bolesnika s psorijazom nakon peroralne primjene. Nasuprot tome, nekonjugirani monometilfumarat može se otkriti u plazmi. Daljnji se metabolizam odvija oksidacijom kroz ciklus trikarboksilne kiseline, stvarajući ugljikov dioksid i

vodu.

Eliminacija

Izdisaj CO₂ nastao metabolizmom monometilfumarata primarni je put eliminacije; samo mala količina intaktnog monometilfumarata izlučuje se putem urina ili fecesa. Udio dimetilfumarata koji reagira s glutationom, stvarajući glutation spoj, metabolizira se dalje u svoju merkapturinu kiselinu, koja se izlučuje u urin.

Prividni terminalni poluvijek eliminacije monometilfumarata je otprilike 2 sata.

Linearnost/nelinearnost

Usprkos velikoj varijabilnosti između ispitanika, izloženost mjerena kao AUC i C_{max} općenito je bila proporcionalna dozi nakon primjene jedne doze od 4 x 30 mg dimetilfumarata u tabletama (ukupna doza od 120 mg) i 2 x 120 mg dimetilfumarata u tabletama (ukupna doza od 240 mg).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, budući da eliminacija putem bubrega ima manju ulogu u ukupnom klirensu iz plazme, nije vjerojatno da oštećenje funkcije bubrega može utjecati na farmakokinetičke karakteristike lijeka Skilarence (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, budući da se dimetilfumarat metabolizira esterazama i alkalnim okolišem u tankom crijevu bez uključenosti citokroma P450, ne očekuje se utjecaj oštećenja funkcije jetre na izloženost (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i genotoksičnosti.

Toksikologija

Bubreg je identificiran kao glavni ciljni organ toksičnosti u nekliničkim ispitivanjima. Nalazi bubrega u pasa uključivali su minimalnu do umjerenu tubularnu hipertrofiju, povećanu incidenciju i težinu tubularne vakuolizacije i minimalnu do slabu tubularnu degeneraciju, što se smatralo toksikološki relevantnim. Razina bez zapaženog štetnog učinka (NOAEL) nakon 3 mjeseca liječenja bila je 30 mg/kg/dan, što odgovara izloženosti od 2,9 puta, odnosno 9,5 puta sistemske izloženosti kod čovjeka pri najvećoj preporučenoj dozi (720 mg/kg/dan) prema vrijednostima AUC, odnosno C_{max}.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti ni prenatalnog i postnatalnog razvoja za lijek Skilarence.

Nije bilo učinaka na fetalnu tjelesnu težinu ili malformacija pripisanih primjeni dimetilfumarata u majke tijekom ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora. Međutim, postojao je povećan broj fetusa s „prekobrojnim režnjem jetre“ i „abnormalnim ilijačnim poravnanjem“ pri dozama toksičnima za majku. NOAEL za majčinsku i embriofetalnu toksičnost bila je 40 mg/kg/dan, što odgovara izloženosti od 0,2 puta i 2,0 puta sistemske izloženosti kod čovjeka pri najvećoj preporučenoj dozi (720 mg/kg/dan) prema vrijednostima AUC, odnosno C_{max}.

Dokazano je da dimetilfumarat prolazi kroz placentarnu barijeru u krv fetusa u štakora.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti za Skilarence. Temeljem dostupnih podataka koji upućuju na to da esteri fumaratne kiseline mogu aktivirati stanične puteve povezane s razvojem tumora bubrega, mogućnost tumorogenog djelovanja egzogeno primijenjenog dimetilfumarata na bubrege ne može se isključiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Želučanootporne tablete Skilarence 30 mg i Skilarence 120 mg

Jezgra

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Želučanootporne tablete Skilarence 30 mg

Ovojnica

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
talk
trietilcitrat
titanijev dioksid (E171)
simetikon

Želučanootporne tablete Skilarence 120 mg

Ovojnica

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
talk
trietilcitrat
titanijev dioksid (E171)
simetikon
indigo karmin (E132)
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Želučanootporne tablete Skilarence 30 mg

42, 70 i 210 želučanootporne tablete u PVC/PVDC aluminijskim blisterima.

Želučanootporne tablete Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 i 400 želučanootporne tablete u PVC/PVDC aluminijskim blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipanj 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Skilarence u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijski medij, načine distribucije i sve druge aspekte programa, s nacionalnim regulatornim tijelom.

Ciljevi edukacijskog programa su obavijestiti zdravstvene radnike o riziku nastanka ozbiljnih, uglavnom oportunih infekcija poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) i dati smjernice o praćenju poremećaja broja limfocita i leukocita.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Skilarence stavljen u promet, svi zdravstveni djelatnici od kojih se očekuje da propisuju Skilarence imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu.

- **Vodič za liječnike i medicinsko osoblje** mora sadržavati sljedeće ključne poruke:
 - Odgovarajuće informacije o PML-u (npr. ozbiljnost, težinu, učestalost, vrijeme do nastupa, reverzibilnost nuspojava, kako je primjereno).
 - Pojednosti o populaciji koja je izložena većem riziku obolijevanja od PML-a
 - Pojednosti o načinu minimizacije rizika obolijevanja od PML-a uz odgovarajuće praćenje i vođenje, uključujući laboratorijsko praćenje limfocita i leukocita prije i tijekom liječenja, te kriterije za prekid terapije.
 - Ključne poruke koje treba prenijeti u savjetovanju bolesnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – SKILARENCE 30 mg ŽELUČANOOTPORNE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Skilarence 30 mg želučanootporne tablete
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 želučanootporne tablete
70 želučanootporne tableta
210 želučanootporne tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte drobiti, lomiti, otapati ili žvakati tabletu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

skilarence 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER FOLIJA – SKILARENCE 30 mg ŽELUČANOOTPORNE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Skilarence 30 mg želučanootporne tablete
dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – SKILARENCE 120 mg ŽELUČANOOTPORNE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Skilarence 120 mg želučanootporne tablete
dimetilfumarat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 120 mg dimetilfumarata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

40 želučanootpornih tableta
70 želučanootpornih tableta
90 želučanootpornih tableta
100 želučanootpornih tableta
120 želučanootpornih tableta
180 želučanootpornih tableta
200 želučanootpornih tableta
240 želučanootpornih tableta
300 želučanootpornih tableta
360 želučanootpornih tableta
400 želučanootpornih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte drobiti, lomiti, otapati ili žvakati tabletu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

skilarence 120 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER FOLIJA – SKILARENCE 120 mg ŽELUČANOOTPORNE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Skilarence 120 mg želučanootporne tablete
dimetilfumarat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Almirall

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Skilarence 30 mg želučanootporne tablete dimetilfumarat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Skilarence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skilarence
3. Kako uzimati Skilarence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Skilarence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Skilarence i za što se koristi

Što je Skilarence

Skilarence je lijek koji sadrži djelatnu tvar dimetilfumarat. Dimetilfumarat djeluje na stanice imunološkog sustava (prirodnu obranu tijela). On mijenja aktivnost imunološkog sustava smanjivanjem stvaranja određenih tvari uključenih u nastanak psorijaze.

Za što se koristi Skilarence

Tablete Skilarence koriste se za liječenja umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Psorijaza je bolest koja izaziva zadebljana, upaljena, crvena područja na koži, često pokrivena srebrnastim ljuskama.

Odgovor na Skilarence se općenito može vidjeti već u 3. tjednu i poboljšava se s vremenom. Iskustva sa sličnim lijekovima koji sadrže dimetilfumarat pokazuju korist liječenja tijekom najmanje 24 mjeseca.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skilarence

Nemojte uzimati Skilarence

- ako ste alergični na dimetilfumarat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate teške probleme sa želucem ili crijevima
- ako imate teških problema s jetrom ili bubrezima
- ako ste trudni ili dojite

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Skilarence.

Praćenje

Skilarence može uzrokovati probleme s krvi, jetrom ili bubrezima. Napraviti ćete pretrage krvi i urina prije početka liječenja i zatim redovito tijekom liječenja. To se čini kako bi se uvjerali da nemate takve komplikacije i da možete nastaviti uzimati ovaj lijek. Ovisno o rezultatima pretraga krvi i urina, Vaš

Vam liječnik može odlučiti povećati dozu lijeka Skilarence prema preporučenom rasporedu (pogledajte dio 3), održavati dozu, smanjiti dozu lijeka ili u potpunosti prekinuti liječenje.

Infekcije

Bijele krvne stanice pomažu Vašem tijelu da se bori protiv infekcija. Skilarence Vam može smanjiti broj bijelih krvnih stanica. Obratite se svom liječniku ako mislite da imate infekciju. Simptomi uključuju vrućicu, bolove, bolove u mišićima, glavobolju, gubitak apetita i opći osjećaj slabosti. Ako imate ozbiljnu infekciju, bilo prije početka liječenja lijekom Skilarence, bilo tijekom liječenja, liječnik Vam može savjetovati da ne uzimate Skilarence dok infekcija ne prođe.

Poremećaji probavnog sustava

Obratite se liječniku ako imate ili ste imali problema sa želucem ili crijevima. Vaš će Vas liječnik savjetovati koje mjere trebate poduzeti tijekom liječenja lijekom Skilarence.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Skilarence

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice recite liječniku ako uzimate sljedeće:

- **Dimetilfumarat ili druge fumarate.** Djelatna tvar u lijeku Skilarence, dimetilfumarat, primjenjuje se također i u drugim lijekovima kao što su tablete, masti i kupke. Morate izbjegavati primjenu drugih lijekova koji sadržavaju fumarate kako bi se spriječilo uzimanje prevelike količine.
- **Druge lijekove za liječenje psorijaze,** kao što su metotreksat, retinoidi, psoraleni, ciklosporin ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav (kao što su imunosupresivi ili citostatici). Uzimanje ovih lijekova s lijekom Skilarence može povećati rizik od imunoloških nuspojava.
- **Drugi lijekovi koji mogu utjecati na rad bubrega,** kao što su metotreksat ili ciklosporin (koriste se za liječenje psorijaze), aminoglikozidi (koriste se za liječenje infekcija), diuretici (koji povećavaju izmokravanje), nesteroidni protuupalni lijekovi (koriste se za liječenje boli) ili litij (koristi se za bipolarni poremećaj i depresiju). Ako se ovi lijekovi uzimaju zajedno s lijekom Skilarence mogu povećati rizik od bubrežnih nuspojava.

Ako radi upotrebe lijeka Skilarence dobijete teški ili produljeni proljev, drugi lijekovi možda neće djelovati onako dobro kako bi trebali. U tom slučaju razgovarajte o svom proljevu sa svojim liječnikom. To je osobito važno ako uzimate oralne kontraceptive (pilule) jer njihov učinak može biti smanjen i možda trebate koristiti dodatne metode za sprječavanje trudnoće. Pogledajte uputu o lijeku za oralne kontraceptive koje uzimate.

Ako se trebate ciječiti, obratite se liječniku. Određene vrste cjepiva (živa cjepiva) mogu uzrokovati infekciju ako se primijene tijekom liječenja lijekom Skilarence. Vaš će Vas liječnik savjetovati što bi bilo najbolje.

Skilarence s alkoholom

Izbjegavajte jaka alkoholna pića (više od 50 mL žestokog pića koje sadrži više od 30 % volumnog udjela alkohola) tijekom liječenja lijekom Skilarence jer alkohol može ući u interakciju s lijekom. To može uzrokovati želučane i crijevne probleme.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Skilarence ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti jer Skilarence može naškoditi Vašem djetetu. Koristite učinkovite metode kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Skilarence (pogledajte također „Drugi lijekovi i Skilarence“ iznad). U slučaju želučanih i crijevnih tegoba koje bi mogle smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva, posavjetujte se

sa svojim liječnikom koji će Vam savjetovati dodatne metode kontracepcije. Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Skilarence.

Upravljanje vozilima i strojevima

Skilarence može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Možete osjećati omaglicu ili umor nakon uzimanja lijeka Skilarence. Ako Vam se to dogodi, pažljivo upravljajte vozilima i radite sa strojevima.

Skilarence sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Skilarence sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Skilarence

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Liječnik će Vaše liječenje započeti niskom dozom lijeka Skilarence tabletama od 30 mg. To pomaže Vašem tijelu da se navikne na lijek i da smanji rizik od nuspojava, kao što su želučani i crijevni problemi. Doza će Vam se povećavati za 30 mg svaki tjedan, kako je prikazano u tablici u nastavku. Kada dosegnete dozu od 120 mg lijeka Skilarence dnevno, obično od 4. tjedna nadalje, možete radi praktičnosti prijeći na tablete od 120 mg. Kada prelazite s tablete od 30 mg na 120 mg, provjerite uzimate li odgovarajuću tabletu i dozu.

Tjedan liječenja	Jačina tablete	Koliko tableta trebate uzeti tijekom dana			Broj tableta na dan	Ukupna dnevna doza
		Doručak	Ručak	Večera		
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

Vaš će liječnik provjeriti koliko Vam se stanje poboljšalo nakon što počnete uzimati Skilarence i provjerit će imate li nuspojave. Ako imate teške nuspojave nakon povećanja doze, liječnik Vam može preporučiti da se privremeno vratite na prethodnu dozu. Ako nuspojave nisu toliko zabrinjavajuće, doza će Vam se povećavati do postizanja dobre kontrole Vašeg stanja. Moguće je da nećete trebati najvišu dozu od 720 mg dnevno, kao što je navedeno u tablici iznad. Nakon što Vam se stanje dovoljno poboljša, liječnik će razmotriti kako postupno smanjiti dnevnu dozu lijeka Skilarence na onu koja je dovoljna za održavanje poboljšanja.

Način primjene

Progutajte tablete Skilarence cijele, s tekućinom. Uzmite tabletu(e) tijekom ili odmah nakon obroka. Nemojte drobiti, lomiti, otapati ili žvakati tablete jer imaju posebnu ovojnici koja pomaže spriječiti iritaciju želuca.

Ako uzmete više lijeka Skilarence nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše tableta Skilarence, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Skilarence

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i nastavite uzimati lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako ste dogovorili sa svojim liječnikom. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od ovih nuspojava, kao što je crvenilo lica ili tijela (navale crvenila), proljev, želučani problemi i mučnina se obično poboljšaju s nastavkom liječenja.

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti uz Skilarence su alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti, zatajenje bubrega ili bolest bubrega koja se zove Fanconijev sindrom ili teška infekcija mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (engl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Nije poznato koliko se često one javljaju. Za simptome pogledajte tekst u nastavku.

Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti.

Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti su rijetke, ali mogu biti vrlo ozbiljne. Crvenilo lica ili tijela (navale crvenila) je vrlo česta nuspojava koja može zahvatiti više od 1 od 10 osoba. Međutim, ako dobijete navale crvenila i bilo koji od sljedećih znakova:

- piskanje pri disanju, otežano disanje ili nedostatak zraka,
- oticanje lica, usana, usta ili jezika

odmah prestanite uzimati Skilarence i pozovite liječnika.

Infekcija mozga nazvana PML

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je rijetka, ali ozbiljna infekcija mozga koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. Ako primijetite novonastalu slabost jedne strane tijela ili njeno pogoršanje; nespretnost; promjene vida, razmišljanja ili pamćenja; smetenost; ili promjene osobnosti koje traju nekoliko dana, prestanite uzimati Skilarence i odmah se obratite liječniku.

Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je rijedak, ali ozbiljan poremećaj funkcije bubrega koji se može pojaviti uz Skilarence. Ako primijetite da Vam se stvara više mokraće (ili češće mokrite), da ste žedniji i pijete više nego inače, mišići Vam se čine slabiji, slomite kost ili samo imate bolove, obratite se svom liječniku što je prije moguće kako bi se to dalje ispitalo.

Ukoliko Vam se javi bilo koja od sljedećih nuspojava obratite se liječniku.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (limfopenija)
- smanjen broj svih bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- crvenilo lica i tijela (navala crvenila)
- proljev
- napuhnutost, bol u želucu ili grčevi u želucu

- mučnina

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj svih bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- povećan broj specifičnih bijelih krvnih stanica pod nazivom eozinofili
- povećanje vrijednosti određenih enzima u krvi (koriste se za provjeru zdravlja jetre)
- povraćanje
- zatvor
- vjetrovi (flatulencija), nelagoda u želucu, loša probava
- smanjeni apetit
- glavobolja
- osjećaj umora
- slabost
- osjećaj vrućine
- abnormalni osjećaji na koži, kao što su svrbež, žarenje, bockanje, škakljanje ili trnci
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (eritem)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- omaglica
- višak proteina u urinu (proteinurija)
- povišena razina kreatinina u serumu (tvar u krvi koja se koristi za mjerenje koliko dobro Vam rade bubrezi)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijske reakcije na koži

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- akutna limfatična leukemija (vrsta raka krvi)
- smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- herpes zoster

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Skilarence

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Skilarence 30 mg sadrži

- Djelatna tvar je dimetilfumarat. Jedna tableta sadrži 30 mg dimetilfumarata.
- Drugi sastojci su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, talk, trietilcitrat, titanijev dioksid (E171) i simetikon.

Kako Skilarence 30 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Skilarence 30 mg je bijela, okrugla tableta s promjerom približno 6,8 mm.

Skilarence 30 mg dostupan je u pakiranjima koji sadrže 42,70 i 210 želučanootpornih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Tablete su pakirane u PVC/PVDC aluminijskim blisterima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Skilarence 120 mg želučanootporne tablete dimetilfumarat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Skilarence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skilarence
3. Kako uzimati Skilarence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Skilarence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Skilarence i za što se koristi

Što je Skilarence

Skilarence je lijek koji sadrži djelatnu tvar dimetilfumarat. Dimetilfumarat djeluje na stanice imunološkog sustava (prirodnu obranu tijela). On mijenja aktivnost imunološkog sustava smanjivanjem stvaranja određenih tvari uključenih u nastanak psorijaze.

Za što se koristi Skilarence

Tablete Skilarence koriste se za liječenja umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Psorijaza je bolest koja izaziva zadebljana, upaljena, crvena područja na koži, često pokrivena srebrnastim ljuskama.

Odgovor na Skilarence se općenito može vidjeti već u 3. tjednu i poboljšava se s vremenom. Iskustva sa sličnim lijekovima koji sadrže dimetilfumarat pokazuju korist liječenja tijekom najmanje 24 mjeseca.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Skilarence

Nemojte uzimati Skilarence

- ako ste alergični na dimetilfumarat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate teške probleme sa želucom ili crijevima
- ako imate teških problema s jetrom ili bubrezima
- ako ste trudni ili dojite

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Skilarence.

Praćenje

Skilarence može uzrokovati probleme s krvi, jetrom ili bubrezima. Napraviti ćete pretrage krvi i urina prije početka liječenja i zatim redovito tijekom liječenja. To se čini kako bi se uvjerali da nemate takve komplikacije i da možete nastaviti uzimati ovaj lijek. Ovisno o rezultatima pretraga krvi i urina, Vaš Vam liječnik može odlučiti povećati dozu lijeka Skilarence prema preporučenom rasporedu

(pogledajte dio 3), održavati Vašu dozu, smanjiti dozu lijeka Skilarence ili u potpunosti prekinuti liječenje.

Infekcije

Bijele krvne stanice pomažu Vašem tijelu da se bori protiv infekcija. Skilarence Vam može smanjiti broj bijelih krvnih stanica. Obratite se svom liječniku ako mislite da imate infekciju. Simptomi mogu uključiti vrućicu, bolove, bolove u mišićima, glavobolju, gubitak apetita i opći osjećaj slabosti. Ako imate ozbiljnu infekciju, bilo prije početka liječenja lijekom Skilarence, bilo tijekom liječenja, liječnik Vam može savjetovati da ne uzimate Skilarence dok infekcija ne prođe.

Poremećaji probavnog sustava

Obratite se liječniku ako imate ili ste imali problema sa želucem ili crijevima. Vaš će Vas liječnik savjetovati koje mjere trebate poduzeti tijekom liječenja lijekom Skilarence.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Skilarence

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice recite liječniku ako uzimate sljedeće:

- **Dimetilfumarat ili druge fumarate.** Djelatna tvar u lijeku Skilarence, dimetilfumarat, primjenjuje se također i u drugim lijekovima kao što su tablete, masti i kupke. Morate izbjegavati primjenu drugih lijekova koji sadržavaju fumarate kako bi se spriječilo uzimanje prevelike količine.
- **Druge lijekove za liječenje psorijaze,** kao što su metotreksat, retinoidi, psoraleni, ciklosporin ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav (npr. imunosupresivi ili citostatici). Uzimanje ovih lijekova s lijekom Skilarence može povećati rizik od imunoloških nuspojava.
- **Drugi lijekovi koji mogu utjecati na rad bubrega,** kao što su metotreksat ili ciklosporin (koriste se za liječenje psorijaze), aminoglikozidi (koriste se za liječenje infekcija), diuretici (koji povećavaju izmokravanje), nesteroidni protuupalni lijekovi (koriste se za liječenje boli) ili litij (koristi se za bipolarni poremećaj i depresiju). Ako se ovi lijekovi uzimaju zajedno s lijekom Skilarence, mogu povećati rizik od bubrežnih nuspojava.

Ako radi upotrebe lijeka Skilarence dobijete teški ili produljeni proljev, drugi lijekovi možda neće djelovati onako dobro kako bi trebali. U tom slučaju razgovarajte o svom proljevu sa svojim liječnikom. To je osobito važno ako uzimate oralne kontraceptive (pilule) jer njihov učinak može biti smanjen i možda trebate koristiti dodatne metode za sprječavanje trudnoće. Pogledajte uputu o lijeku za oralne kontraceptive koje uzimate.

Ako se trebate cijepiti, obratite se liječniku. Određene vrste cjepiva (živa cjepiva) mogu uzrokovati infekciju ako se primijene tijekom liječenja lijekom Skilarence. Vaš će Vas liječnik savjetovati što bi bilo najbolje.

Skilarence s alkoholom

Izbjegavajte jaka alkoholna pića (više od 50 mL žestokog pića koje sadrži više od 30 % volumnog udjela alkohola) tijekom liječenja lijekom Skilarence jer alkohol može ući u interakciju s lijekom. To može uzrokovati želučane i crijevne probleme.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati Skilarence ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti jer Skilarence može naškoditi Vašem djetetu. Koristite učinkovite metode kontracepcije kako biste izbjegli trudnoću tijekom liječenja lijekom Skilarence (pogledajte također „Drugi lijekovi i Skilarence“ iznad). U slučaju želučanih i crijevnih tegoba koje bi mogle smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva, posavjetujte se

sa svojim liječnikom koji će Vam savjetovati dodatne metode kontracepcije. Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Skilarence.

Upravljanje vozilima i strojevima

Skilarence može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Možete osjećati omaglicu ili umor nakon uzimanja lijeka Skilarence. Ako Vam se to dogodi, pažljivo upravljajte vozilima i radite sa strojevima.

Skilarence sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Skilarence sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Skilarence

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doziranje

Liječnik će Vaše liječenje započeti niskom dozom lijeka Skilarence tabletama od 30 mg. To pomaže Vašem tijelu da se navikne na lijek i da smanji rizik od nuspojava, kao što su želučani i crijevni problemi. Doza će Vam se povećavati za 30 mg svaki tjedan kako je prikazano u tablici u nastavku. Kada dosegnete dozu od 120 mg lijeka Skilarence dnevno, obično od 4. tjedna nadalje, možete radi praktičnosti prijeći na tablete od 120 mg. Kada prelazite s tablete od 30 mg na 120 mg, provjerite uzimate li odgovarajuću tabletu i dozu.

Tjedan liječenja	Jačina tablete	Koliko tableta uzeti tijekom dana			Broj tableta na dan	Ukupna dnevna doza
		Doručak	Ručak	Večera		
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

Vaš će liječnik provjeriti koliko Vam se stanje poboljšalo nakon što počnete uzimati Skilarence i provjerit će imate li nuspojave. Ako imate teške nuspojave nakon povećanja doze, liječnik Vam može preporučiti da se privremeno vratite na prethodnu dozu. Ako nuspojave nisu toliko zabrinjavajuće, doza će Vam se povećavati do postizanja dobre kontrole Vašeg stanja. Moguće je da nećete trebati najvišu dozu od 720 mg dnevno, kao što je navedeno u tablici iznad. Nakon što Vam se stanje dovoljno poboljša, liječnik će razmotriti kako postupno smanjiti dnevnu dozu lijeka Skilarence na onu koja je dovoljna za održavanje poboljšanja.

Način primjene

Progutajte tablete Skilarence cijele, s tekućinom. Uzmite tabletu(e) tijekom ili odmah nakon obroka. Nemojte drobiti, lomiti, otapati ili žvakati tablete jer imaju posebnu ovojnici koja pomaže spriječiti iritaciju želuca.

Ako uzmete više lijeka Skilarence nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše tableta Skilarence, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Skilarence

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme i nastavite uzimati lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako ste dogovorili sa svojim liječnikom. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Neke od ovih nuspojava, kao što je crvenilo lica ili tijela (navale crvenila), proljev, želučani problemi i mučnina se obično poboljšaju s nastavkom liječenja.

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti uz Skilarence su alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti, zatajenje bubrega ili bolest bubrega koja se zove Fanconijev sindrom ili teška infekcija mozga koja se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (engl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Nije poznato koliko se često one javljaju. Za simptome pogledajte tekst u nastavku.

Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti.

Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti su rijetke, ali mogu biti vrlo ozbiljne. Crvenilo lica ili tijela (navale crvenila) je vrlo česta nuspojava koja može zahvatiti više od 1 od 10 osoba. Međutim, ako dobijete navale crvenila i bilo koji od sljedećih znakova:

- piskanje pri disanju, otežano disanje ili nedostatak zraka,
- oticanje lica, usana, usta ili jezika

odmah prestanite uzimati Skilarence i pozovite liječnika.

Infekcija mozga nazvana PML

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je rijetka, ali ozbiljna infekcija mozga koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. Ako primijetite novonastalu slabost jedne strane tijela ili njeno pogoršanje; nespretnost; promjene vida, razmišljanja ili pamćenja; smetenost; ili promjene osobnosti koje traju nekoliko dana, prestanite uzimati Skilarence i odmah se obratite liječniku.

Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je rijedak, ali ozbiljan poremećaj funkcije bubrega koji se može pojaviti uz Skilarence. Ako primijetite da Vam se stvara više mokraće (ili češće mokrite), da ste žedniji i pijete više nego inače, mišići Vam se čine slabiji, slomite kost ili samo imate bolove, obratite se svom liječniku što je prije moguće kako bi se to dalje ispitalo.

Ukoliko Vam se javi bilo koja od sljedećih nuspojava obratite se liječniku.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se nazivaju limfociti (limfopenija)
- smanjen broj svih bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- crvenilo lica i tijela (navale crvenila)
- proljev
- napuhnutost, bol u želucu ili grčevi u želucu
- mučnina

Česte (se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj svih bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- povećan broj specifičnih bijelih krvnih stanica pod nazivom eozinofili
- povećanje vrijednosti određenih enzima u krvi (koriste se za provjeru zdravlja jetre)
- povraćanje
- zatvor
- vjetrovi (flatulencija), nelagoda u želucu, loša probava
- smanjeni apetit
- glavobolja
- osjećaj umora
- slabost
- osjećaj vrućine
- abnormalni osjećaji na koži, kao što su svrbež, žarenje, bockanje, škakljanje ili trnci
- ružičaste ili crvene mrlje na koži (eritem)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- omaglica
- višak proteina u urinu (proteinurija)
- povišena razina kreatinina u serumu (tvar u krvi koja se koristi za mjerenje koliko dobro Vam rade bubrezi)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijske reakcije na koži

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- akutna limfatična leukemija (vrsta raka krvi)
- smanjenje broja svih vrsta krvnih stanica (pancitopenija)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- herpes zoster

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Skilarence

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Skilarence 120 mg sadrži

- Djelatna tvar je dimetilfumarat. Jedna tableta sadrži 120 mg dimetilfumarata.
- Drugi sastojci su: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, bezvodni

koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, talk, trietilcitrat, titanijev dioksid (E171), simetikon, indigo karmin (E132) i natrijev hidroksid.

Kako Skilarence 120 mg izgleda i sadržaj pakiranja

Skilarence 120 mg je plava, okrugla tableta s promjerom približno 11,6 mm.

Veličine pakiranja: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 i 400 želučanootpornih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja. Tablete su pakirane u PVC/PVDC aluminijskim blisterima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španjolska

Tel. +34 93 291 30 00

Proizvođač

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.