

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės
Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 30 mg dimetilfumarato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 34,2 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 120 mg dimetilfumarato.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 136,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Skrandyje neiri tabletė.

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės

Balta, plėvele dengta, apvali, abipus išgaubta maždaug 6,8 mm skersmens tabletė.

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės

Mėlyna, plėvele dengta, apvali, abipus išgaubta maždaug 11,6 mm skersmens tabletė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Skilarence yra skirtas vidutinio sunkumo ir sunkiai plokštelinei psoriazei gydyti suaugusiesiems, kuriems būtinas gydymas sisteminio poveikio vaistiniais preparatais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skilarence turi būti vartojamas pagal gydytojo, patyrusio diagnozuojant ir gydant psoriažę, nurodymus ir jam prižiūrint.

Dozavimas

Kad Skilarence būtų geriau toleruojamas, rekomenduojama pradėti gydymą maža pradine doze, o po to palaipsniui ją didinti. Pirmąją savaitę 30 mg dozė vartojama kartą per parą (1 tabletė vakare). Antrąją savaitę po 30 mg dozę vartojama du kartus per parą (1 tabletė ryte ir 1 tabletė vakare). Trečiąją savaitę po 30 mg dozę vartojama tris kartus per parą (po 1 tabletę ryte, 1 vidurdienį ir 1 vakare). Nuo ketvirtosios savaitės gydymas pakeičiamas į vienintelę 120 mg tabletės dozę, vartojamą vakare.

Paskesnes 5 savaites ši dozė kas savaitę didinama viena 120 mg tablete, vartojama skirtingu paros metu, kaip nurodyta tolesnėje lentelėje.

Maksimali leidžiama paros dozė yra 720 mg (šešios 120 mg tabletės).

Savaitė	Tablečių skaičius			Bendra dimetilfumarato paros dozė (mg)
	Rytas	Vidurdienis	Vakaras	
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

Jeigu tam tikras dozės padidinimas netoleruojamas, dozę galima laikinai sumažinti iki paskutinės toleruotos dozės.

Jeigu gydymas yra sėkmingas prieš pasiekiant maksimalią dozę, daugiau jos didinti nereikia. Pasiekus kliniškai reikšmingą odos pažeidimų pagerėjimą, turi būti apgalvota ar nereikėtų laipsniškai mažinti Skilarence paros dozės iki individui reikalingos palaikomosios dozės.

Gali reikėti keisti dozę, jeigu pastebima laboratorinių parametrų pokyčių (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Skilarence klinikinių tyrimų metu 65 metų ir vyresnio amžiaus pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti, ar jie reaguoja kitaip nei jaunesni kaip 65 metų pacientai (žr. 5.2 skyrių). Remiantis dimetilfumarato farmakologija manoma, kad senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Skilarence netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir šiems pacientams vartoti Skilarence yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių), dozės koreguoti nereikia. Skilarence netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir šiems pacientams vartoti Skilarence yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Skilarence saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų apie Skilarence vartojimą vaikų populiacijoje nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletes reikia nuryti nesmulkinant, užgeriant skysčiu, valgant arba nedelsiant po valgio.

Skrandyje neiurių tablečių danga yra skirta užkirsti kelią skrandžio dirginimui. Todėl tablečių negalima

traiškyti, skaldyti, tirpinti ar kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunkūs virškinimo trakto sutrikimai.
- Sunkus kepenų ar inkstų pakenkimas.
- Nėštumas ir žindymas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hematologija

Skilarence gali sumažinti leukocitų ir limfocitų kiekį (žr. 4.8 skyrių). Jis netirtas su pacientais, kurių leukocitų ar limfocitų kiekis jau yra sumažėjęs.

Prieš pradėdant gydymą

Prieš pradėdant gydymą, turi būti atliktas einamasis bendras kraujo tyrimas (įskaitant leukogramą ir trombocitų kiekį). Gydymas neturi būti pradėdamas, jei leukopenija yra mažesnė nei $3,0 \times 10^9/l$, limfocitopenija mažesnė nei $1,0 \times 10^9/l$ arba yra aptikta kitų pataloginių rezultatų.

Gydymo metu

Gydymo metu kas 3 mėnesius rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą su leukograma. Toliau nurodytomis aplinkybėmis reikia imtis šių veiksmų:

Leukopenija

Jeigu nustatomas žymus bendro baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas, padėtį reikia atidžiai stebėti ir gydymą nutraukti, jeigu lygis nukrinta žemiau $3,0 \times 10^9/l$.

Limfocitopenija

Jeigu limfocitų kiekis sumažėja daugiau nei $1,0 \times 10^9/l$ bet yra $\geq 0,7 \times 10^9/l$, kraujas turi būti tikrinamas kas mėnesį, kol kiekis vėl tampa $1,0 \times 10^9/l$ arba didesnis dviejuose kraujo tyrimuose iš eilės, ir tuomet stebėjimo tyrimai gali būti atliekami kas 3 mėnesius.

Jei limfocitų kiekis tampa mažesnis nei $0,7 \times 10^9/l$, kraujo tyrimas turi būti pakartotas, ir, jei patvirtinama, kad lygis žemesnis kaip $0,7 \times 10^9/l$, gydymą privaloma nedelsiant nutraukti. Pacientai, kuriems išsivystė limfocitopenija, turi būti stebimi po gydymo nutraukimo, kol jų limfocitų kiekis vėl taps normalus (žr. 4.8 skyrių).

Kiti hematologiniai sutrikimai

Gydymas turi būti nutrauktas ir reikia laikytis atsargumo priemonių, jei pasireškia kitų pataloginių rezultatų. Bet kuriuo atveju turi būti stebima kraujo sudėtis, kol vertės vėl taps normalios.

Infekcijos

Skilarence yra imunomodulatorius ir gali paveikti imuninės sistemos atsaką į infekciją. Dėl pacientų, kuriems iš anksčiau yra kliniškai reikšminga infekcija, gydytojas turi nuspręsti, ar gydymas turi būti pradėtas tik tada, kai infekcija praeis. Jei gydymo metu pacientui išsivysto infekcija, turi būti apgalvota, ar reikėtų laikinai nutraukti gydymą ir, prieš vėl pradėdant gydymą, turi būti apsvarstytas naudos bei rizikos santykis. Pacientai, vartojantys šį vaistinį preparatą, turi būti informuoti, jog apie infekcijos simptomus turi pranešti gydytojui.

Oportunistinės infekcijos arba progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

Oportunistinių infekcijų, ypač progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) atveju, buvo pranešta vartojant kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dimetilfumarato (žr. 4.8 skyrių). PDL yra John-Cunnighamo viruso (JCV) sukelta oportunistinė infekcija, kuri gali būti mirtina arba sukelti sunkų neįgalumą. PDL tikriausiai sukelia įvairių veiksnių derinys.

Manoma, kad būtina PDL išsivystymo sąlyga yra ankstesnė infekcija kartu su JCV. Rizikos veiksniai gali būti ankstesnis imuninę sistemą slopinantis gydymas ir tam tikri tuo pačiu metu pasireiškiantys sutrikimai (pvz., autoimuniniai sutrikimai arba piktybiniai hematologiniai reiškiniai). Modifikuota arba susilpninta imuninė sistema, taip pat genetiniai arba aplinkos veiksniai taip pat gali būti rizikos veiksniai.

Nuolatinė vidutinio sunkumo arba sunki limfocitopenija gydant dimetilfumaratu taip pat laikoma PDL rizikos veiksniumi. Pacientai, kuriems išsivysto limfocitopenija, turi būti stebimi dėl oportunistinių infekcijų požymių ir simptomų, ypač tų simptomų, kurie būdingi PDL. PDL būdingi simptomai yra įvairūs, paūmėja per kelias dienas ar savaites ir gali pasireikšti kaip progresuojantis silpnumas vienoje kūno pusėje arba galūnių nerangumas, regėjimo sutrikimas ir mąstymo, atminties ir orientacijos sutrikimai, kurie pasireiškia sumišimu ir asmenybės pokyčiais. Jei įtariama PDL, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir turi būti atlikti papildomi reikiami neurologiniai ir radiologiniai tyrimai.

Anksčiau taikyta ir tuo pačiu metu taikoma imunosupresinė arba imunomoduliacinė terapija

Nedaug duomenų yra turima apie Skilarence veiksmingumą ir saugumą pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta kita imunosupresinė arba imunomoduliacinė terapija. Keičiant pacientų gydymą iš anksčiau taikyto gydymo į gydymą Skilarence, turi būti atsižvelgta į anksčiau taikytų vaistinių preparatų pusinio gyvavimo laiką ir veikimo būdą tam, kad būtų išvengta adityvaus poveikio imuninei sistemai.

Apie Skilarence veiksmingumą ir saugumą jo vartojant kartu su kitais imunosupresantais ar imunomoduliatoriais duomenų nėra (žr. 4.5 skyrių).

Iš anksčiau esanti virškinimo trakto liga

Skilarence poveikis pacientams, kuriems iš anksčiau yra virškinimo trakto liga, netirtas. Jį draudžiama vartoti pacientams, sergantiems sunkia virškinimo trakto liga (žr. 4.3 skyrių). Vaistinio preparato toleravimas virškinimo trakte gali būti pagerintas laikantis dozės titravimo tvarkaraščio pradedant gydymą ir vartojant skrandyje neirią (-ias) tabletes (-es) su maistu (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Inkstų veikla

III fazės placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu inkstų veiklos pablogėjimo gydymo grupėse nestebėta. Tačiau Skilarence nebuvo tirtas su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, ir atliekant stebėseną po fumaro rūgšties esterių patekimo į rinką, pranešta apie kelis inkstų toksiškumo atvejus. Taigi, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pakenkimas, vartoti Skilarence yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Reikia patikrinti inkstų funkciją (pvz., kreatinino, šlapalo kiekio ir šlapimo tyrimas) prieš pradedant gydymą ir po to kas tris mėnesius. Atsiradus kliniškai reikšmingam inkstų funkcijos pakitimui, ypač, jeigu nėra alternatyvių paaiškinimų, turi būti apsvarstytas dozės sumažinimas arba gydymo nutraukimas.

Fankonio sindromas

Norint išvengti inkstų pakenkimo ir osteomalacijos, svarbu anksti diagnozuoti Fankonio sindromą ir nutraukti gydymą Skilarence, kadangi sindromas paprastai yra grįžtamas. Svarbiausi požymiai: proteinurija, gliukozurija (esant normaliam cukraus lygiui kraujyje), hiperaminoacidurija ir fosfaturija (galimai kartu su hipofosfatemija) (žr. 4.8 skyrių). Progresuojant gali pasireikšti šie simptomai: poliurija, polidipsija ir proksimalinių raumenų silpnumas. Retais atvejais gali pasireikšti hipofosfatinė osteomalacija su nelokalizuotais kaulų skausmais, šarminė fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujo serume ir stresiniai kaulų lūžiai. Svarbiausia, Frankonio sindromas gali pasireikšti be kreatinino kiekio padidėjimo ar glomerulų filtracijos spartos sumažėjimo. Esant neaiškiems simptomams reikia apsvarstyti Frankonio sindromo galimybę ir atlikti atitinkamus tyrimus.

Kepenų veikla

Skilarence netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų pakenkimas, todėl jo vartoti tokiems pacientams yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkciją (SGOT, SGPT, gama GT, AP) rekomenduojama stebėti prieš pradedant gydymą, kas 3 mėnesius, kadangi III fazės tyrimo metu kai kuriems pacientams pastebėtas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Atsiradus kliniškai reikšmingiems kepenų parametrų pakitimams, ypač, jeigu nėra alternatyvių paaiškinimų, turi būti apgalvotas dozės sumažinimas arba gydymo nutraukimas (žr. 4.2 skyrių).

Staigus odos paraudimas

Pacientai turi būti įspėti, kad pirmosiomis keliomis gydymo savaitėmis gali pasireikšti staigus odos paraudimas (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Skilarence turi būti atsargiai vartojamas su kitais sisteminio poveikio vaistiniais preparatais nuo psoriazės (pvz., metotreksatu, retinoidais, psoralenais, ciklosporinu, imunosupresantais arba citostatikais) (žr. 4.4 skyrių). Gydant turi būti vengiama kartu vartoti kitų vietinio ar sisteminio poveikio fumaro rūgšties darinių.

Pacientams, vartojantiems Skilarence ir tuo pačiu metu gydomiems nefrotoksinėmis medžiagomis (pvz., metotreksatu, ciklosporinu, aminoglikozidais, diuretikais, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU) ar ličiu) gali padidėti inkstų nepageidaujamų reakcijų galimybė (pvz., proteinurija).

Jeigu yra stiprus arba užsitęsęs viduriavimas gydymo Skilarence metu, gali būti paveikta kitų vaistinių preparatų absorbcija. Reikia atsargiai skirti siauro terapinio indekso vaistinių preparatų, kurie yra absorbuojami žarnyne. Geriamųjų kontraceptikų poveikis gali sumažėti, ir, kad kontracepcija būtų veiksminga, patariama naudoti papildomą barjerinį kontracepcijos metodą (žr. geriamojo kontraceptiko informacinį lapelį).

Reikia vengti vartoti didelį stipriųjų alkoholinių gėrimų (kuriuose daugiau nei 30 % alkoholio pagal tūrį) kiekį, kadangi tai gali lemti padidintą Skilarence tirpimo spartą, ir todėl gali padidėti virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų dažnis.

Skiepijimas gydymo Skilarence metu netirtas. Imunosupresija yra rizikos veiksnys skiepijamiems gyvosiomis vakcinoms. Reikia apsvarstyti skiepijimosi rizikos bei naudos santykį.

Sąveikos su citochromu P450 bei su dažniausiais išskyrimo ir pasisavinimo perneškiais įrodymų nėra, todėl tikėtina, kad sąveikos su šių sistemų metabolizuojamais ar pernešamais vaistiniais preparatais nesitikima (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Skilarence nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevarato tinkamų kontracepcijos priemonių. Gali prireikti papildomų kontracepcijos priemonių esant skrandžio ir žarnyno sutrikimams, kurie gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie dimetilfumarato vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu Skilarence vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar dimetilfumaratas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams arba kūdikiams negalima atmesti. Dėl to Skilarence vartoti žindymo metu yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie Skilarence poveikį žmonių arba gyvūnų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Skilarence gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po Skilarence pavartojimo gali svaigti galva ir jaustis nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos vartojant Skilarence, yra virškinimo trakto sutrikimai, staigus veido paraudimas ir limfocitopenija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktas sąrašas nepageidaujamų reakcijų, kurias patyrė Skilarence gydyti pacientai klinikinių tyrimų programos metu, po vaistinio preparato pateikimo į rinką ir vartojant giminingą vaistinį preparatą Fumaderm, kuriame yra dimetilfumarato bei kitų fumaro rūgšties esterių.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>)	Nežinomas**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfocitopenija Leukopenija Eozinofilija Leukocitozė Ūminė limfocitinė leukemija* Negrįžtama pancitopenija*	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Labai retas Labai retas
Metabolizmas ir mitybos	Sumažėjęs apetitas	Dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
sutrikimai		
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas Parestezija Svaigulys* Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	Dažnas Dažnas Nedažnas Nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pilvo pūtimas Pilvo skausmas Pykinimas Vėmimas Dispepsija Vidurių užkietėjimas Nemalonus pojūtis pilve Dujų kaupimasis	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eritema Odos deginimo pojūtis Niežėjimas Alerginė odos reakcija	Dažnas Dažnas Dažnas Retas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija Inkstų nepakankamumas Fankonio sindromas*	Nedažnas Nežinomas Nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Karščio pojūtis Astenija	Dažnas Dažnas Dažnas
Tyrimai	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas Padidėjęs kreatinino kiekis serume	Dažnas Nedažnas

*Papildomos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant Fumaderm – giminingą medicininį vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra dimetilfumarato ir kitų fumaro rūgšties esterių.
**Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

III fazės klinikinio tyrimo bei literatūros duomenys rodo, kad virškinimo trakto sutrikimai dėl produktų, kuriuose yra dimetilfumarato, dažniausiai pasireiškia po gydymo pradžios per pirmuosius 2–3 mėnesius. Akivaizdžių sąsajų su doze ir rizikos veiksnių šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimui nenustatyta. Viduriavimas buvo Skilarence vartojantiems pacientams įprasta nepageidaujama reakcija (36,9 %) ir dėl to vaistinio preparato vartojimą nutraukė maždaug 10 % pacientų. Daugiau nei 90 % šių viduriavimo reiškinių buvo lengvi ir vidutinio sunkumo (žr. 4.4 skyrių).

Vienintelės nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą > 5 % pacientų, buvo virškinimo trakto reakcijos. Norėdami daugiau sužinoti apie stebėjimo rekomendacijas ir nepageidaujamų reakcijų klinikinį valdymą, žr. 4.4 skyrių.

Staigus veido paraudimas

III fazės klinikinio tyrimo bei literatūros duomenys rodo, kad staigus paraudimas dažniausiai pasireiškia pirmosiomis gydymo savaitėmis ir per laiką sumažėja. Klinikiniame tyrime staigus paraudimas pasireiškė iš viso 20,8 % pacientų, vartojusių Skilarence; paraudimas dažniausiai buvo lengvas (žr. 4.4 skyrių). Publikuoti klinikinės patirties rezultatai su produktais, kurių sudėtyje buvo dimetilfumarato, rodo, kad atskiri veido paraudimo epizodai dažniausiai prasideda netrukus po tablečių pavartojimo ir per kelias valandas praeina.

Hematologiniai pokyčiai

III fazės klinikinio tyrimo s bei literatūros duomenys rodo, kad hematologinių parametrų pokyčiai dažniausiai pasireiškia po gydymo pradžios per pirmuosius tris gydymo dimetilfumaratu mėnesius. Konkrečiai, klinikiniame tyrime buvo nedidelis limfocitų skaičiaus vidurkio sumažėjimas, kurio pradžia buvo nuo 3 ir 5 savaitės, o didžiausias sumažėjimas buvo 12 savaitę, kuomet maždaug trečdaliui pacientų limfocitų vertė buvo mažesnė nei $1,0 \times 10^9/l$. Klinikinio tyrimo metu limfocitų verčių vidurkis ir mediana išliko normos ribose. 16-ąją savaitę (gydymo pabaiga) nebuvo tolesnio limfocitų skaičiaus mažėjimo. 16-ąją gydymo savaitę buvo užfiksuota, kad 13/175 (7,4 %) pacientų limfocitų skaičius buvo $< 0,7 \times 10^9/l$. Kraujo mėginiai saugumo klinikiniam laboratoriniams tyrimams atlikti tolesnio stebėjimo vizitų metu buvo imami tik tais atvejais, kai ankstesnio vizito metu būta nukrypimų. Tolesnio stebėjimo metu be gydymo limfocitų skaičius $< 0,7 \times 10^9/l$ praėjus 6 mėnesiams po gydymo nutraukimo nustatytas 1/29 (3,5 %) pacientų, o praėjus 12 mėnesių – 0/28 (0 %). Praėjus 12 mėnesių po gydymo nutraukimo 3/28 (10,7 %) pacientų limfocitų vertės buvo žemesnės kaip $10 \times 10^9/l$, kas atitiktų 3/279 (1,1 %) pacientų, kurie buvo pradėti gydyti Skilarence.

Bendro leukocitų skaičiaus sumažėjimas tapo akivaizdus 12 gydymo savaitę; jis vėl lėtai padidėjo 16 savaitę (gydymo pabaiga); o 12 mėnesių po gydymo nutraukimo visų pacientų vertės buvo virš $3,0 \times 10^9/l$.

Laikino eozinofilų vidutinių verčių padidėjimas buvo pastebėtas jau 3 savaitę, didžiausią lygį pasiekė 5 ir 8 savaitę ir 16 savaitę grįžo į pradinį verčių lygį.

Norėdami sužinoti daugiau apie stebėjimo rekomendacijas ir klinikinę nepageidaujamų reakcijų valdymą, žr. 4.4 skyrių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju skiriamas simptominis gydymas. Specifinis priešnuodis nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX07

Veikimo mechanizmas

Priešuždegiminis ir imunitetą moduluojantis dimetilfumarato ir jo metabolito monometilfumarato poveikis nėra visiškai išaiškintas, tačiau manoma, kad jį daugiausia sukelia sąveika su viduląstelinio redukuotu gliutinationu tiesiogiai psoriazės patogenezėje dalyvaujančiose ląstelėse. Ši sąveika su gliutinationu slopina translokaciją į aktyvintų B ląstelių (NF-κB) branduolį ir branduolio faktoriaus

kapa-lengvosios-grandinės-stipriklio transkripcinį aktyvumą.

Manoma, kad pagrindinis dimetilfumarato ir monometilfumarato poveikis yra imunomoduliacinis, dėl kurio įvyksta T limfocitų (Th) fenotipo pokytis iš Th1 ir Th17 į Th2. Sumažėja uždegiminių citokinų gamyba, indukuojami pro-apoptoziniai reiškiniai, slopinama keratinocitų proliferacija, sumažėja adhezinių molekulių ekspresija ir sumažinami uždegiminiai infiltratai psoriazės plokštelėse.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Skilarence saugumas ir veiksmingumas buvo ištirtas dvigubai koduotame, 3 grupių, placebo ir veikliąją lyginamąją medžiagą kontroliuojamame III fazės tyrime (1102), kuriame dalyvavę pacientai sirgo vidutinio sunkumo arba sunkia plokšteline psoriaze (tyrimas 1102). 704 pacientai atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į grupes vartoti Skilarence, veiklųjį palyginamąjį preparatą (Fumaderm – sudėtinį produktą su tokiu pačiu dimetilfumarato kiekiu ir trejomis monoetilfumarato druskomis) ir placebo, santykiu 2:2:1. Pacientai pradėjo gydymą tabletėmis, kuriose buvo 30 mg per parą dimetilfumarato arba placebo, didinant dozę iki maksimalios 720 mg per parą abejose veikliuoju lyginamuoju preparatu kontroliuojamose grupėse kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Jeigu gydymo sėkmė pastebėta prieš pasiekiant maksimalią 720 mg per parą dimetilfumarato dozę, dozės daugiau didinti nebereikėjo ir ji buvo tolygiai mažinama iki individualios palaikomosios dozės. Jei pacientas netoleravo padidintos dozės 4–16 savaitėmis, jam buvo vėl skiriama ankstesnė toleruota dozė, vartota nuo 4 savaitės pradžios, kuri turėjo būti išlaikoma iki gydymo laikotarpio pabaigos (16 savaitės). Pacientai buvo gydomi iki 16 savaitės, o iki 12 mėnesio po gydymo pabaigos buvo suplanuoti tolesnio stebėjimo vizitai.

Demografinių duomenų ir pradinio įvertinimo charakteristikų atžvilgiu gydymo grupės buvo paskirstytos tolygiai. Iš 699 pacientų, dauguma buvo baltieji (99 %) vyrai (65 %), vidutinis amžius buvo 44 metai. Dauguma pacientų (91 %) buvo jaunesni nei 65 metų. Daugelio pacientų psoriazė buvo vidutinio sunkumo, remiantis Psoriazės ploto ir sunkumo indekso (PASI) ir Gydytojo bendrojo įvertinimo (GBĮ) įverčiais pradinio įvertinimo metu: vidutinis PASI įvertis pradinio įvertinimo metu buvo 16,35, o 60 % pacientų liga pagal GBĮ įvertinta kaip vidutinio sunkumo. Dauguma pacientų nurodė, kad psoriazė turėjo „labai didelį“ arba „ypatingai didelį“ poveikį jų gyvenimui, remiantis Dermatologijos gyvenimo kokybės indeksu (DLQI); vidutinis DLQI indeksas buvo 11,5.

Po 16 savaičių gydymo nustatyta, kad Skilarence yra veiksmingesnis už placebo ($p < 0,0001$) pagal PASI 75 ir GBĮ įvertis buvo „švarus“ arba „beveik švarus“ ir ne mažiau veiksmingas (naudojant ne mažesnio veiksmingumo 15% ribą) už veiklųjį lyginamąjį preparatą ($p < 0,0003$) pagal PASI 75.

Klinikinio veiksmingumo suvestinė po 16 savaičių gydymo tyrime 1102

Įvertinimas	Skilarence N=267	Placebas N=131	Fumaderm N=273
Pranašumo prieš placebo tyrimas			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)

p-vertė	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Dvipusis 99,24 % PI	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a
BGI įvertis „švarus“ arba „beveik švarus“, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0) 102 (37.4)
p-vertė	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Dvipusis 99,24 % PI	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a
	Skilarence	Fumaderm
	N=267	N=273
Skilarence veiksmingumo rodiklių ne prastesnė kokybė, negu Fumaderm		
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	110 (40.3)
p-vertė		0,0003 ^b
Vienpusis 97,5 % pakartotinis PI (apatinė riba)		-11,6 ^b
GBI įvertis buvo „švarus“ arba „beveik švarus“, n (%)	88 (33,0)	102 (37.4)
p-vertė		0,0007 ^b
Vienpusis 97,5 % pakartotinis PI (apatinė riba)		-13,0 ^b

Fumaderm – veiklusis lyginamasis preparatas – kombinuotas preparatas su tokiu pačiu dimetilfumarato turiniu ir 3 monoetilo vandenilio fumarato druskomis); n – pacientų, kurių duomenys turimi, skaičius; N – pacientų skaičius populiacijoje; PASI – psoriazės ploto sunkumo indeksas; BGI – gydytojo bendrasis įvertinimas; ^a Skilarence pranašumas prieš placebo, kai PASI 75 skirtumas yra 22,2 %, o GBI įverčio „švarus“ arba „beveik švarus“ – 20,0 %, Fumaderm pranašumas prieš placebo, kai PASI 75 skirtumas yra 25,0 %, o GBI įverčio „švarus“ arba „beveik švarus“ – 24,4 %; ^b Skilarence veiksmingumo rodiklių ne prastesnė kokybė, palyginti su Fumaderm, kai PASI 75 skirtumas yra -2,8 %, o GBI įverčio „švarus“ arba „beveik švarus“ – -4,4 %.

Buvo pastebėta veiksmingumo vertinamosios baigties PASI įverčio vidurkio procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo tendencija, reiškianti klinikinio atsako į Skilarence prasidėjimą jau trečią savaitę (-11,8 %), kuris tapo statistiškai reikšmingas, palyginti su placebo prieš aštuntą savaitę (-30,9 %). Tolesnis pagerėjimas buvo pastebėtas 16 savaitę (-50,8 %).

Gydymo Skilarence naudą taip pat patvirtino pačių pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimo suvokimas. 16 savaitę Skilarence grupėje pastebėtas mažesnis vidutinis DLQI, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 5,4 ir 8,8).

Pablogėjimas (apibrėžiamas kaip pradinio įvertinimo PASI vertės pablogėjimas ≥ 125 %) buvo įvertintas praėjus 2 mėnesiams po gydymo ir buvo įrodyta, kad fumarato rūgšties esteriai nekelia klinikinio susirūpinimo, kadangi jų buvo aptikta tik keleto pacientų organizme (Skilarence grupėje – 1,1 %, veikliojo lyginamojo preparato grupėje – 2,2 %, palyginti su 9,3 % placebo grupėje).

Ilgalaikių Skilarence veiksmingumo duomenų šiuo metu nėra, tačiau farmakokinetiniuose ir klinikiniuose tyrimuose paaiškėjo, kad sisteminė Skilarence ekspozicija, jo veiksmingumas ir saugumas prilygsta veikliojo lyginamojo preparato, kuriame yra dimetilfumarato, sisteminėi ekspozicijai, veiksmingumui ir saugumui. Todėl logiška tikėtis, kad Skilarence ilgalaikis veiksmingumas taip pat prilygs vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dimetilfumarato, veiksmingumui. Ilgalaikio veiksmingumo išsilaikymas buvo tinkamai apibūdintas kitiems vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra dimetilfumarato. Todėl galima tikėtis, kad gydymo nauda, stebėta 16 gydymo Skilarence savaitę, išsilaikys ir pacientams, kuriems taikytas ilgalaikis gydymas, trukęs bent 24 mėnesius.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Skilarence tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis psoriazės gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Suvartojus per burną, dimetilfumaratas neaptinkamas plazmoje, nes yra esterazių greitai hidrolizuojamas į jo aktyvųjį metabolitą monometilfumaratą. Sveikiems tiriamiesiems suvartojus per burną vieną 120 mg Skilarence tabletę, maksimali monometilfumarato koncentracija plazmoje nevalgius ir valgius atitinkamai buvo maždaug 1325 ng/ml ir 1311 ng/ml. Skilarence vartojimas su maistu uždelsė monometilfumarato t_{max} nuo 3,5 iki 9,0 valandos.

Pasiskirstymas

Monometilfumarato prisijungimas prie plazmos baltymo yra maždaug 50 %. Nenustatyta jokie dimetilfumarato prisijungimo prie kraujo serumo baltymų afiniteto ir tai gali dar labiau paspartinti jo eliminaciją iš kraujotakos.

Biotransformacija

Dimetilfumarato biotransformacijoje nedalyvauja citochromo P450 izofermentai. *In vitro* tyrimai parodė, kad gydomoji monometilfumarato dozė neslopina ir neindukuoja jokių citochromo P450 fermentų, jis nėra P-glikoproteino substratas ar inhibitorius ir neslopina dažniausių išskyrimo ir pasisavinimo pernešiklių. Tyrimai *in vitro* parodė, kad gydomoji dimetilfumarato dozė neslopina CYP3A4/5 bei KVAB ir yra silpnas P-glikoproteino inhibitorius.

In vitro tyrimai parodė, kad dimetilfumarato hidrolizė į monometilfumaratą sparčiai vyksta pH 8 terpėje (plonosios žarnos pH), bet ne pH 1 terpėje (skrandžio pH). Dalis viso dimetilfumarato hidrolizuojama esterazių šarminėje plonosios žarnos aplinkoje, tuo tarpu likusi dalis patenka į vartų venos kraują. Tolesni tyrimai parodė, kad dimetilfumaratas (ir kiek rečiau monometilfumaratas) iš dalies reaguoja su redukuotu gliutationu, sudarydami gliutationo aduktą. Šie aduktai buvo pastebėti tyrimuose su gyvūnais, žiurkių žarnų gleivėse ir kiek rečiau vartų venos kraujyje. Tuo tarpu nekonjuguoto monometilfumarato aptinkama plazmoje. Tolesnis metabolizmas vyksta oksidacijos trikarboksilinės rūgšties cikle būdu formuojant anglies dioksidą ir vandenį.

Eliminacija

Metabolizuojant monometilfumaratą suformuoto CO₂ iškvėpimas yra pagrindinis eliminacijos kelias; per šlapimą ir išmatas pašalinamas tik mažas nepakitusio monometilfumarato kiekis. Dimetilfumarato dalis, kuri reaguoja su gliutationu, sudarydama gliutationo aduktą, toliau metabolizuojama į jo merkapturinę rūgštį, kuri pašalinama su šlapimu.

Tiriamas galutinis monometilfumarato pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 2 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nepaisant didelių skirtumų tarp tiriamųjų, ekspozicija, išmatuota AUC ir C_{max} rodikliais, suvartojus vieną dozę iš keturių 30 mg dimetilfumarato tablečių (bendra 120 mg dozė) ir iš dviejų 120 mg dimetilfumarato tablečių (bendra 240 mg dozė), paprastai buvo priklausoma nuo dozės.

Sutrikusi inkstų funkcija

Konkrečių tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų pakenkimas, neatlikta. Tačiau, kadangi per inkstus

iš plazmos pašalinamas tik nežymus kiekis, mažai tikėtina, kad inkstų pakenkimas paveiktų Skilarence farmakokinetines charakteristikas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Konkrečių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų pakenkimas, neatlikta. Tačiau, kadangi dimetilfumaratą esterazės ir šarminė plonosios žarnos terpė metabolizuoja nedalyvaujant citochromui P450, nesitikima, kad kepenų pakenkimas paveiks ekspoziciją (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksikologija

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pagrindinis toksiškumo veikiamas organas yra inkstai. Tyrimo, atlikto su šunimis, metu nustatyti tokie su inkstais susiję rezultatai: kanalėlių hipertrofija (nuo minimalios iki vidutinės), padidėjęs kanalėlių vakuolizacijos dažnis bei sunkumas ir kanalėlių degeneracija (nuo minimalios iki nedidelės). Visi šie rezultatai laikyti toksikologiškai reikšmingais. Lygis be nepageidaujamų reiškinių (angl. No adverse effect level, NOAEL) po 3 mėnesių gydymo buvo 30 mg/kg per parą, kas atitinka 2,9 karto ir 9,5 karto didesnę ekspoziciją, negu sisteminė ekspozicija (pagal AUC ir C_{max} vertes) žmogui, vartojančiam didžiausią rekomenduojamą dozę (720 mg per parą).

Reprodukcinis toksiškumas

Jokių vaisingumo arba vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymosi tyrimų Skilarence neatlikta.

Su dimetilfumarato vartojimu patelių embriono ir vaisiaus vystymosi metu nebuvo susieta jokio poveikio vaisiaus kūno masei ar apsigimimams tyrimo su žiurkėmis metu. Tačiau, kai buvo vartojama patelėms toksiška dozė, padidėjo vaisių, kuriuose būta pakitimų „padidėjusi kepenų skiltis“ ir „nenormalus klubakaulio lygiavimas“. Patelėms ir embriono bei vaisiaus toksiškumo NOAEL buvo 40 mg/kg per parą, kuris atitinka 0,2 ir 2,0 karto didesnę ekspoziciją, negu sisteminė ekspozicija (pagal AUC ir C_{max} vertes) žmogui, vartojančiam didžiausią rekomenduojamą dozę (720 mg per parą).

Buvo įrodyta, kad dimetilfumaratas prasiskverbia pro žiurkių placentos membraną į vaisiaus kraują.

Kancerogeniškumas

Skilarence kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Remiantis turimais duomenimis, kurie rodo, kad fumarato rūgšties esteriai gali aktyvinti ląstelių kelius, susijusius su inkstų navikų vystymusi, negalima paneigti egzogeniškai pavartoto dimetilfumarato tumorigeninio aktyvumo inkstuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Skilarence 30 mg ir 120 mg skrandyje neirios tabletės

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės

Plėvelė

Metakrilo rūgštis ir etilakrilato 1:1 kopolimeras

Talkas

Trietilo citratas

Titano dioksidas (E171)

Simetikonas

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės

Plėvelė

Metakrilo rūgštis ir etilakrilato 1:1 kopolimeras

Talkas

Trietilo citratas

Titano dioksidas (E171)

Simetikonas

Indigokarminas (E132)

Natrio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumai

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės

42, 70 arba 210 skrandyje neirių tablečių PVC/PVDC- aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 arba 400 skrandyje neirių tablečių PVC/PVDC- aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. birželio 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Skilarence platinimą kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomosios programos tikslai – informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie sunkių infekcijų, daugiausia oportunistinių infekcijų, tokių kaip progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL), riziką ir pateikti gairių dėl limfocitų ir leukocitų skaičiaus nukrypimų stebėjimo.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Skilarence, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali skirti ir išduoti Skilarence, būtų prieinamas arba pateiktas toliau nurodytas mokomasis paketas.

- **Sveikatos priežiūros specialistams skirtose gairėse** turi būti šie pagrindiniai elementai:
 - atitinkama informacija apie PDL (pvz., NR rimtumas, sunkumas, dažnis, laikas iki atsiradimo, grįžtamumas);
 - informacija apie populiaciją, kuriai NR rizika didesnė;
 - informacija apie tai, kaip sumažinti PDL riziką iki minimumo atitinkamu stebėjimu ir priežiūra, įskaitant limfocitų ir leukocitų laboratorinį stebėjimą prieš gydymą ir jo metu, bei gydymo nutraukimo kriterijai.
 - Pagrindinės mintys, kurias reikia perduoti konsultuojant pacientus.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ - SKILARENCE 30 mg SKRANDYJE NEIRIOS TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės
dimetilfumaratas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 30 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

42 skrandyje neirios tabletės
70 skrandyje neirių tablečių
210 skrandyje neirių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tabletės netraiškyti, neperlaužti, netirpdyti ir nekramtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO

PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1201/001	42 tabletės
EU/1/17/1201/013	70 tablečių
EU/1/17/1201/014	210 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

skilarence 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – SKILARENCE 30 mg SKRANDYJE NEIRIOS TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės
dimetilfumaratas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Almirall

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ – SKILARENCE 120 mg SKRANDYJE NEIRIOS TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės
dimetilfumaratas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje skrandyje neirioje tabletėje yra 120 mg dimetilfumarato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

40 skrandyje neirių tablečių
70 skrandyje neirių tablečių
90 skrandyje neirių tablečių
100 skrandyje neirių tablečių
120 skrandyje neirių tablečių
180 skrandyje neirių tablečių
200 skrandyje neirių tablečių
240 skrandyje neirių tablečių
300 skrandyje neirių tablečių
360 skrandyje neirių tablečių
400 skrandyje neirių tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tabletės netraiškyti, neperlaužti, netirpdyti ir nekramtyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

skilarence 120 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ - SKILARENCE 120 mg SKANDYJE NEIRIOS TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės
dimetilfumaratas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Almirall

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Skilarence 30 mg skrandyje neirios tabletės dimetilfumaratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Skilarence ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Skilarence
3. Kaip vartoti Skilarence
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Skilarence
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Skilarence ir kam jis vartojamas

Kas yra Skilarence

Skilarence – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos dimetilfumarato. Dimetilfumaratas veikia imuninės sistemos ląsteles (natūralią kūno apsaugą). Jis keičia imuninės sistemos aktyvumą sumažindamas tam tikrų medžiagų, sukeliančių psoriazė, gamybą.

Kam Skilarence vartojamas

Skilarence tabletės vartojamos vidutinio sunkumo ir sunkiai suaugusiųjų plokštelinei psoriazei gydyti. Psoriazė – tai liga, dėl kurios ant odos atsiranda pastorėjusių uždegiminių raudonų dėmių, dažnai padengtų sidabriškais žvyneliais.

Atsakas į Skilarence paprastai gali būti pastebimas jau trečią savaitę ir su laiku gerėja. Patirtis su kitais susijusiais produktais, kuriuose yra dimetilfumarato, rodo gydymo naudą, kuri trunka mažiausiai 24 mėnesius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Skilarence

Skilarence vartoti negalima

- jeigu yra alergija dimetilfumaratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra sunkių skrandžio arba žarnyno problemų;
- jeigu yra sunkių kepenų ar inkstų problemų;
- jeigu esate nėščia arba žindyvė.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Skilarence

Stebėjimas

Skilarence gali sukelti kraujo, kepenų ir inkstų sutrikimų. Jums bus atliekami kraujo ir šlapimo tyrimai prieš pradėdami gydymą, o po to reguliariai gydymo metu. To reikia siekiant įsitikinti, ar nėra šių

komplikacijų ir ar galite toliau vartoti šio vaisto. Atsižvelgdamas į šiuos kraujo ir šlapimo tyrimų rezultatus, gydytojas gali padidinti Skilarence dozę pagal rekomenduojamą tvarkaraštį (žr. 3 skyrių), toliau skirti tokią pat dozę, sumažinti dozę ar išvis nutraukti gydymą.

Infekcijos

Baltosios kraujo ląstelės padeda Jūsų organizmui kovoti su infekcijomis. Skilarence gali sumažinti Jūsų baltųjų ląstelių kiekį. Jeigu manote, kad sergate infekcija, pasakykite apie tai gydytojui. Simptomai gali apimti karščiavimą, skausmą, raumenų skausmą, galvos skausmą, apetito praradimą ir bendro silpnumo jausmą. Jei Jums sunki infekcija pasireiškė prieš gydymą ar gydymo Skilarence metu, gydytojas gali patarti Jums nevartoti Skilarence kol infekcija nepraeis.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jus kamuoja skrandžio arba žarnyno negalavimai. Gydytojas patars, kokių atsargumo priemonių Jums reikia imtis gydymo Skilarence metu.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neturi vartoti vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai, kadangi šioje amžiaus grupėje jis nėra ištirtas.

Kiti vaistai ir Skilarence

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai praneškite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui pirmiausia praneškite, jei vartojate šių vaistų:

- **dimetilfumarato ar kitų fumaratų.** Veiklioji Skilarence medžiaga dimetilfumaratas taip pat vartojama kituose vaistuose, pvz., tablečių, kremo ir vonelių pavidalu. Turite vengti kitų preparatų, kuriuose yra fumaratų, kad jų nesuvalgtumėte per daug;
- **kitų psoriazei gydyti skirtų vaistų,** tokių kaip metotreksatas, retinoidai, psoralenai, ciklosporinas ar kitų vaistų, kurie veikia imuninę sistemą (tokių kaip imunosupresantai ar citostatikai). Šių vaistų vartojant su Skilarence gali padidėti šalutinio poveikio rizika Jūsų imuninei sistemai;
- **kitų vaistų, galinčių paveikti Jūsų inkstų funkciją,** tokių, kaip metotreksatas arba ciklosporinas (vartojamų psoriazei gydyti), aminoglikozidai (vartojamų infekcijoms gydyti), diuretikai (kurie padidina šlapimo kiekį), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (vartojamų nuo skausmo) arba litis (vartojamo bipolinei ligai arba depresijai gydyti). Vartojami kartu su Skilarence šie vaistai gali padidinti šalutinio poveikio riziką Jūsų inkstams.

Jei dėl Skilarence vartojimo Jums yra stiprus arba užsitęsęs viduriavimas, kiti vaistai gali neveikti taip gerai, kaip turėtų. Tokiu atveju dėl viduriavimo pasitarkite su gydytoju. Jei vartojate geriamųjų kontraceptikų (piliuliu), tai ypač svarbu, nes jų poveikis gali sumažėti ir Jums gali reikėti naudoti papildomus metodus apsaugojimui nuo nėštumo. Žr. nurodymus, pateiktus Jūsų vartojamo kontraceptiko pakuotės lapelyje.

Jei Jus reikalinga skiepyti, pasitarkite su gydytoju. Tam tikros rūšies skiepais (gyvosios vakcinos) gali sukelti infekciją, jei bus skiepijama gydymo Skilarence metu. Jūsų gydytojas gali Jums patarti, kas būtų geriausia.

Skilarence ir alkoholis

Gydymo Skilarence metu venkite stiprių alkoholinių gėrimų (daugiau nei 50 ml stipraus gėrimo, kuriame yra daugiau nei 30 % alkoholio pagal tūrį), kadangi alkoholis gali sąveikauti su šiuo vaistu. Tai gali sukelti skrandžio ir žarnyno problemų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Skilarence vartoti draudžiama, jei esate nėščia arba ketinate pastoti, nes Skilarence gali pakenkti Jūsų vaikui. Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą, kad gydymo Skilarence metu nepastotumėte (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Skilarence“ pirmiau). Atsiradus skrandžio ir žarnyno sutrikimų, galinčių

sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, reikėtų pasitarti su gydytoju, kuris patars dėl papildomų kontracepcijos metodų.

Žindyti gydymo Skilarence metu yra draudžiama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Skilarence gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po Skilarence pavartojimo Jums gali svaigti galva arba galite jaustis pavargę. Jei esate paveikti, būkite atsargūs vairuojant arba valdant mechanizmus.

Skilarence sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Skilarence sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Skilarence

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Jūsų gydytojas pradės Jus gydyti nuo mažos Skilarence dozės skirdamas 30 mg tabletes. Tai padeda Jūsų organizmui priprasti prie šio vaisto ir sumažinti tokio šalutinio poveikio kaip skrandžio ir žarnyno sutrikimai riziką. Dozė bus didinama po 30 mg kas savaitę, kaip nurodyta tolesnėje lentelėje. Pasiekus 120 mg Skilarence dozę per parą, paprastai pradėdant 4 savaitę ir toliau, patogumo dėlei galite pereiti prie 120 mg tablečių vartojimo. Keisdami tabletes iš 30 mg į 120 mg, įsitikinkite, kad vartojate tinkamą tabletę ir dozę.

Gydymo savaitė	Tabletės stiprumas	Kiek tablečių vartoti per parą			Tablečių kiekis per parą	Bendra paros dozė
		Rytas	Vidurdienis	Vakaras		
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

Gydytojas patikrins, kaip gerėja Jūsų būklė pradėjus vartoti Skilarence, ir patikrins, ar nepasireiškia joks šalutinis poveikis. Jei padidinus dozę Jums pasireišk sunkus šalutinis poveikis, gydytojas gali Jums rekomenduoti laikinai grįžti prie prieš tai vartotos dozės. Jei šalutinis poveikis nėra toks stiprus, Jūsų dozė bus didinama tol, kol būklė bus gerai kontroliuojama, ir Jums gali neprireikti maksimalios 720 mg paros dozės, kaip nurodyta lentelėje pirmiau. Po to kai Jūsų būklė pakankamai pagerės, gydytojas apsvarstys, kaip palaipsniui mažinti Skilarence paros dozę iki tokios, kuri Jums padės išlaikyti pagerėjimą.

Vartojimo metodas

Prarykite Skilarence tabletes sveikas, užgerdami skysčiu. Gerkite tabletes (-es) valgio metu arba iškart po valgio. Netraiškykite, nelaužykite, netirpinkite ir nekramtykite tabletes, nes ji yra padengta specialiu dangalu, kuris padeda užkirsti kelią skrandžio dirginimui.

Ką daryti pavartojus per didelę Skilarence dozę?

Jeigu manote, kad suvartojote per daug Skilarence tablečių, susisieki su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Skilarence

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku ir toliau vartokite vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasiteiraukite gydytojo ar vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Tam tikras šalutinis poveikis, pvz., staigus veido ar kūno paraudimas, viduriavimas, skrandžio sutrikimai ir pykinimas, paprastai pagerėja tęsiant gydymą.

Sunkiausias šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Skilarence, yra alerginės arba padidėjusios jautrumo reakcijos; inkstų nepakankamumas arba inkstų liga, vadinama Frankonio sindromu; arba sunki smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL). Nėra žinoma, kaip dažnai jos pasireiškia. Simptomai išvardyti toliau.

Alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos

Alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos yra retos, tačiau gali būti labai sunkios. Staigus veido arba kūno paraudimas (kraujo antplūdis) yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Tačiau, jeigu patiriate kraujo antplūdį ir kurį nors iš šių požymių:

- švokštimą, apsunkintą kvėpavimą arba dusulį,
 - veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimą,
- nustokite vartoti Skilarence ir nedelsiant kvieskite gydytoją.

Smegenų infekcija, vadinama PDL

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) yra reta, bet sunki smegenų infekcija, kuri gali baigtis sunkiu neįgalumu arba mirtimi. Jei pastebite naujai atsiradusį arba pablogėjusį silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, matymo, mąstymo ar atminties pokyčius, sumišimą arba asmenybės pokyčių, kurie trunka keletą dienų, nebevartokite Skilarence ir nedelsiant pasitarkite su gydytoju.

Frankonio sindromas

Frankonio sindromas yra retas, bet sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kuris gali pasireikšti vartojant Skilarence. Jei pastebėsite, kad gausiau (arba dažniau) šlapinatės, esate labiau ištroškę ir geriate daugiau nei įprastai, Jūsų raumenys silpnesni, Jums lūžta kaulas arba Jus kamuoja skausmai, nedelsiant pasitarkite su savo gydytoju, kad tai būtų nuodugniau iširta.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekio sumažėjimas (limfocitopenija);
- visų baltųjų ląstelių sumažėjimas (leukopenija);
- staigus veido arba kūno paraudimas;
- viduriavimas;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas arba spazmai;
- pykinimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- visų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (leukocitozė);
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekio padidėjimas;
- tam tikrų kepenų fermentų (naudojamų patikrinti Jūsų kepenų funkciją) aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo pūtimas, nemalonus pojūtis skrandyje, virškinimo sutrikimas;
- apetito sumažėjimas;
- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis;
- silpnumas;
- karščio pylimas;
- nenormalūs odos pojūčiai, pvz., niežulys, perštėjimas, dūrimas, kutenimas ar dilgčiojimas;
- rausvos arba raudonos dėmės ant odos (eritema).

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- galvos svaigimas;
- baltymų perteklius šlapime (proteinurija);
- kreatinino (medžiaga kraujyje, kuri padeda išmatuoti, kaip gerai veikia Jūsų inkstai) kraujo serume padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- alerginė odos reakcija.

Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- ūmi limfocitinė leukemija (kraujo vėžio rūšis);
- visų kraujo ląstelių sumažėjimas (pancitopenija).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- juostinė pūslelinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Skilarence

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Skilarence 30 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dimetilfumaratas. Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg dimetilfumarato.
- Pagalbinės medžiagos yra: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, metakrilo rūgšties etilakrilato 1:1 kopolimeras, talkas, trietilo citratas, titano dioksidas (E171) ir simetikonas.

Skilarence 30 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Skilarence 30 mg yra balta apskrita tabletė, kurios skersmuo yra maždaug 6,8 mm.

Skilarence 30 mg tiekiamas pakuotėmis po 42, 70 arba 210 skrandyje neiurių tablečių. Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės Tabletės supakuotos PVC/PVDC- aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Skilarence 120 mg skrandyje neirios tabletės dimetilfumaratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Skilarence ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Skilarence
3. Kaip vartoti Skilarence
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Skilarence
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Skilarence ir kam jis vartojamas

Kas yra Skilarence

Skilarence – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos dimetilfumarato. Dimetilfumaratas veikia imuninės sistemos ląsteles (natūralią kūno apsaugą). Jis pakeičia imuninės sistemos aktyvumą sumažindamas tam tikrų medžiagų, sukeliančių psoriazė, gamybą.

Kam Skilarence vartojamas

Skilarence tabletės vartojamos vidutinio sunkumo ir sunkiai suaugusiųjų plokštelinei psoriazei gydyti. Psoriazė – tai liga, dėl kurios ant odos atsiranda pastorėjusių uždegiminių raudonų dėmių, dažnai padengtų sidabriškais žvyneliais.

Atsakas į Skilarence paprastai gali būti pastebimas jau trečią savaitę ir su laiku gerėja. Patirtis su kitais susijusiais produktais, kuriuose yra dimetilfumarato, rodo gydymo naudą, kuri trunka mažiausiai 24 mėnesius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Skilarence

Skilarence vartoti negalima

- jeigu yra alergija dimetilfumaratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra sunkių skrandžio arba žarnyno problemų;
- jeigu yra sunkių kepenų arba inkstų problemų;
- jeigu esate nėščia arba žindyvė.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Skilarence

Stebėjimas

Skilarence gali sukelti kraujo, kepenų ir inkstų sutrikimų. Jums bus atliekami kraujo ir šlapimo tyrimai prieš pradėdant gydymą, o po to reguliariai gydymo metu. To reikia siekiant įsitikinti ar nėra šių komplikacijų ir ar galite toliau vartoti šio vaisto. Atsižvelgdamas į šiuos kraujo ir šlapimo tyrimų

rezultatus, gydytojas gali padidinti Skilarence dozę pagal rekomenduojamą tvarkaraštį (žr. 3 skyrių), toliau skirti tokią pat dozę, sumažinti dozę ar išvis nutraukti gydymą.

Infekcijos

Baltosios kraujo ląstelės padeda Jūsų organizmui kovoti su infekcijomis. Skilarence gali sumažinti Jūsų baltųjų ląstelių kiekį. Jeigu manote, kad sergate infekcija, pasakykite apie tai gydytojui. Simptomai apima karščiavimą, skausmą, raumenų skausmą, galvos skausmą, apetito praradimą ir bendro silpnumo jausmą. Jei Jums sunki infekcija pasireiškė prieš gydymą ar gydymo Skilarence metu, gydytojas gali patarti Jums nevartoti Skilarence kol infekcija nepraeis.

Virškinimo trakto sutrikimai

Pasakykite savo gydytojui, jei Jus kamuoja skrandžio arba žarnyno negalavimai. Gydytojas patars, kokių atsargumo priemonių Jums reikia imtis gydymo Skilarence metu.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neturi vartoti vaikai ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai, kadangi šioje amžiaus grupėje jis nėra iširtas.

Kiti vaistai ir Skilarence

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai praneškite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui pirmiausia pasakykite, jei vartojate šių vaistų:

- **dimetilfumarato ar kitų fumaratų.** Veiklioji Skilarence medžiaga dimetilfumaratas taip pat vartojama kituose vaistuose, pvz., tablečių, kremo ir vonelių pavidalu. Turite vengti kitų preparatų, kuriuose yra fumaratų, kad jų nesuvalgtumėte per daug;
- **kitų psoriazei gydyti skirtų vaistų,** tokių kaip metotreksatas, retinoidai, psoralenai, ciklosporinas ar kitų vaistų, kurie veikia imuninę sistemą (tokių kaip imunosupresantai ar citostatikai). Šių vaistų vartojant su Skilarence gali padidėti šalutinio poveikio rizika Jūsų imuninei sistemai;
- **kitų vaistų, galinčių paveikti Jūsų inkstų funkciją,** tokių, kaip metotreksatas arba ciklosporinas (vartojamų psoriazei gydyti), aminoglikozidai (vartojamų infekcijoms gydyti), diuretikai (kurie padidina šlapimo kiekį), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (vartojamų nuo skausmo) arba litis (vartojamo bipolinei ligai arba depresijai gydyti). Vartojami kartu su Skilarence šie vaistai gali padidinti šalutinio poveikio riziką Jūsų inkstams.

Jei dėl Skilarence vartojimo Jums yra stiprus arba užsitęsęs viduriavimas, kiti vaistai gali neveikti taip gerai, kaip turėtų. Tokiu atveju dėl viduriavimo pasitarkite su gydytoju. Jei vartojate geriamųjų kontraceptikų (piliulių), tai ypač svarbu, nes jų poveikis gali sumažėti ir Jums gali reikėti naudoti papildomus metodus apsaugojimui nuo nėštumo. Žr. nurodymus, pateiktus Jūsų vartojamo kontraceptiko pakuotės lapelyje.

Jei Jus reikalinga skiepyti, pasitarkite su gydytoju. Tam tikros rūšies skiepai (gyvosios vakcinės) gali sukelti infekciją, jei bus skiepijamosi gydymo Skilarence metu. Jūsų gydytojas gali Jums patarti, kas būtų geriausia.

Skilarence ir alkoholis

Gydymo Skilarence metu venkite stiprių alkoholinių gėrimų (daugiau nei 50 ml stipraus gėrimo, kuriame yra daugiau nei 30 % alkoholio pagal tūrį), kadangi alkoholis gali sąveikauti su šiuo vaistu. Tai gali sukelti skrandžio ir žarnyno problemų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Skilarence vartoti draudžiama, jei esate nėščia arba ketinate pastoti, nes Skilarence gali pakenkti Jūsų vaikui. Naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą, kad gydymo Skilarence metu nepastotumėte (taip pat žr. „Kiti vaistai ir Skilarence“ pirmiau). Atsiradus skrandžio ir žarnyno sutrikimų, galinčių sumažinti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, reikėtų pasitarti su gydytoju, kuris patars dėl

papildomų kontracepcijos metodų.
Žindyti gydymo Skilarence metu yra draudžiama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Skilarence gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Po Skilarence pavartojimo Jums gali svaigti galva arba galite jaustis pavargę. Jei esate paveikti, būkite atsargūs vairuojant arba valdant mechanizmus.

Skilarence sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Skilarence sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Skilarence

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas

Jūsų gydytojas pradės Jus gydyti nuo mažos Skilarence dozės skirdamas 30 mg tabletes. Tai padeda Jūsų organizmui priprasti prie šio vaisto ir sumažinti tokio šalutinio poveikio kaip skrandžio ir žarnyno sutrikimai riziką. Dozė bus didinama po 30 mg kas savaitę, kaip nurodyta tolesnėje lentelėje. Pasiekus 120 mg dozę per parą, paprastai pradėdant 4 savaitę ir toliau, patogumo dėlei galite pereiti prie 120 mg tablečių vartojimo. Keisdami tabletes iš 30 mg į 120 mg, įsitikinkite, kad vartojate tinkamą tabletę ir dozę.

Gydymo savaitė	Tabletės stiprumas	Kiek tablečių vartoti per parą			Tablečių kiekis per parą	Bendra paros dozė
		Rytas	Vidurdienis	Vakaras		
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

Gydytojas patikrins, kaip gerėja Jūsų būklė pradėjus vartoti Skilarence, ir patikrins, ar nepasireiškia joks šalutinis poveikis. Jei padidinus dozę Jums pasireikš sunkus šalutinis poveikis, gydytojas gali Jums rekomenduoti laikinai grįžti prie prieš tai vartotos dozės. Jei šalutinis poveikis nėra toks stiprus, Jūsų dozė bus didinama tol, kol būklė bus gerai kontroliuojama, ir Jums gali neprireikti maksimalios 720 mg paros dozės, kaip nurodyta lentelėje pirmiau. Po to kai Jūsų būklė pakankamai pagerės, gydytojas apsvarstys, kaip palaipsniui mažinti Skilarence paros dozę iki tokios, kuri Jums padės išlaikyti pagerėjimą.

Vartojimo metodas

Prarykite Skilarence tabletes sveikas, užgerdami skysčiu. Gerkite tabletes (-es) valgio metu arba iškart po valgio. Netraiškykite, nelaužykite, netirpinkite ir nekramtykite tabletes, nes ji yra padengta specialiu dangalu, kuris padeda užkirsti kelią skrandžio dirginimui.

Ką daryti pavartojus per didelę Skilarence dozę?

Jeigu manote, kad suvartojote per daug Skilarence tablečių, susisiekite su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Skilarence

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu laiku ir toliau vartokite vaistą tiksliai, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasiteiraukite gydytojo ar vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Tam tikras šalutinis poveikis, pvz., staigus veido ar kūno paraudimas, viduriavimas, skrandžio sutrikimai ir pykinimas, paprastai pagerėja tęsiant gydymą.

Sunkiausias šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vartojant Skilarence, yra inkstų nepakankamumas arba inkstų liga, vadinama Frankonio sindromu, arba sunki smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL). Nėra žinoma, kaip dažnai jos pasireiškia. Simptomai išvardyti antrame šio lapelio skyriuje.

Alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos

Alerginės arba padidėjusio jautrumo reakcijos yra retos, tačiau gali būti labai sunkios. Veido arba kūno paraudimas (kraujo antplūdis) yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Tačiau, jeigu patiriate kraujo antplūdį ir kurį nors iš šių požymių:

- švokštimą, apsunkintą kvėpavimą arba dusulį,
 - veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimą,
- nustokite vartoti Skilarence ir nedelsiant kvieskite gydytoją.

Smegenų infekcija, vadinama PDL

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) yra reta, bet sunki smegenų infekcija, kuri gali baigtis sunkiu neįgalumu arba mirtimi. Jei pastebite naujai atsiradusį arba pablogėjusį silpnumą vienoje kūno pusėje, nerangumą, matymo, mąstymo ar atminties pokyčius, sumišimą arba asmenybės pokyčių, kurie trunka keletą dienų, nebevartokite Skilarence ir nedelsiant pasitarkite su gydytoju.

Fankonio sindromas

Fankonio sindromas yra retas, bet sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kuris gali pasireikšti vartojant Skilarence. Jei pastebėsite, kad gausiau (arba dažniau) šlapinatės, esate labiau ištroškę ir geriate daugiau nei įprastai, Jūsų raumenys silpnesni, Jums lūžta kaulas arba Jus kamuoja skausmai, nedelsiant pasitarkite su savo gydytoju, kad tai būtų nuodugniau ištirta.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekio sumažėjimas (limfopenija);
- visų baltųjų ląstelių sumažėjimas (leukopenija);
- staigus veido arba kūno paraudimas;
- viduriavimas;
- vidurių pūtimas, pilvo skausmas arba spazmai;
- pykinimas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- visų baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas (leukocitozė);
- tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, kiekio padidėjimas;
- tam tikrų kepenų fermentų (naudojamų patikrinti Jūsų kepenų funkciją) aktyvumo kraujyje padidėjimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo pūtimas, nemalonus pojūtis skrandyje, virškinimo sutrikimas;
- apetito sumažėjimas;
- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis;
- silpnumas;
- karščio pylimas;
- nenormalūs odos pojūčiai, pvz., niežulys, perštėjimas, dūrimas, kutenimas ar dilgčiojimas;
- rausvos arba raudonos dėmės ant odos (eritema).

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- galvos svaigimas;
- baltymų perteklius šlapime (proteinurija);
- kreatinino (medžiaga kraujyje, kuri padeda išmatuoti, kaip gerai veikia Jūsų inkstai) kraujo serume padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- alerginė odos reakcija.

Labai retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- ūmi limfocitinė leukemija (kraujo vėžio rūšis);
- visų kraujo ląstelių sumažėjimas (pancitopenija).

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- juostinė pūslelinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Skilarence

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padeda apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Skilarence 120 mg sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dimetilfumaratas. Kiekvienoje tabletėje yra 120 mg dimetilfumarato.
- Pagalbinės medžiagos yra: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės

natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, metakrilo rūgšties etilakrilato 1:1 kopolimeras, talkas, trietilo citratas, titano dioksidas (E171), simetikonas, indigokarminas (E132) ir natrio hidroksidas.

Skilarence 120 mg išvaizda ir kiekis pakuotėje

Skilarence 120 mg yra mėlyna apvali maždaug 11,6 mm skersmens tabletė

Pakuotės dydžiai: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 arba 400 skrandyje neirių tablečių.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės. Tabletės supakuotos PVC/PVDC- aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Ispanija

Tel. +34 93 291 30 00

Gamintojas

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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