

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Skilarence 30 mg zarnās šķīstošās tabletes  
Skilarence 120 mg zarnās šķīstošās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Skilarence 30 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 30 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*).

### Skilarence 120 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 120 mg dimetilfumarāta (*dimethylis fumaras*).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

#### Skilarence 30 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 34,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

#### Skilarence 120 mg

Katra zarnās šķīstošā tablete satur 136,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā tablete.

### Skilarence 30 mg

Balta, apvalkota, apaļa, abpusēji izliekta tablete, diametrs aptuveni 6,8 mm.

### Skilarence 120 mg

Zila, apvalkota, apaļa, abpusēji izliekta tablete, diametrs aptuveni 11,6 mm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Skilarence ir paredzēts mērenas līdz smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kam nepieciešama sistēmiska zāļu terapija.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Skilarence ir paredzēts lietot psoriāzes diagnostikā un ārstēšanā pieredzējuša ārsta vadībā un uzraudzībā.

#### Devas

Lai uzlabotu panesamību, ieteicams uzsākt ārstēšanu ar zemu sākotnējo devu, to pēc tam pakāpeniski palielinot. Pirmajā nedēļā Skilarence 30 mg lieto vienu reizi dienā (1 tablete vakarā). Otrajā nedēļā Skilarence 30 mg lieto divas reizes dienā (1 tablete no rīta un 1 vakarā). Trešajā nedēļā Skilarence 30 mg lieto trīs reizes dienā (1 tablete no rīta, 1 dienas vidū un 1 vakarā). No ceturtais nedēļas ārstēšana tiek pārslēgta uz tikai 1 Skilarence 120 mg tableti vakarā. Šī deva nākamajās 5 nedēļās tiek palielināta par 1 Skilarence 120 mg tableti nedēļā dažādos dienas laikos, kā parādīts nākamajā tabulā. Atļautā maksimālā dienas deva ir 720 mg (3 x 2 tabletes Skilarence 120 mg).

Nedēļa	Tablešu skaits			Kopējā dimetilfumarāta dienas deva (mg)
	No rīta	Dienas vidū	Vakarā	
<b>Skilarence 30 mg</b>				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
<b>Skilarence 120 mg</b>				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Ja noteiktā palielinātā deva ir nepanesama, to var uz laiku samazināt līdz pēdējai panesamajai devai.

Ja ārstēšana ir veiksmīga pirms sasniegta maksimālā deva, nav nepieciešama tālāka devas palielināšana. Pēc tam, kad sasniegta klīniski būtiska ādas bojājumu uzlabošanās, jāapsver Skilarence dienas devas pakāpeniska samazināšana līdz individuāli nepieciešamai uzturošai devai.

Devas izmaiņas var arī būt nepieciešamas, ja novēro patoloģiskus laboratoriskos rādītājus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti*

Skilarence klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits 65 gadus vecu un vecāku pacientu, lai noteiktu, vai to reakcija ir citāda, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz dimetilfumarāta farmakoloģiju, nav sagaidāms, ka gados vecākiem pacientiem būtu nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Skilarence nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un Skilarence lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz mēreniem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu) devas pielāgošana nav nepieciešama. Skilarence lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un Skilarence lietošana šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Skilarence drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati par Skilarence lietošanu pediātriskiem pacientiem nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Skilarence lietojama iekšķīgi. Skilarence tabletes jānorij veselas ar šķidrumu maltītes laikā vai tūlīt pēc tās.

Zarnās šķīstošo tablešu pārklājums paredzēts kuņģa kairinājuma novēršanai. Tāpēc tabletes nedrīkst sadrupināt, sadalīt, izšķīdināt vai sakošļāt.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi kuņģa un zarnu traucējumi.
- Smagi aknu vai nieru darbības traucējumi.
- Grūtniecība un barošana ar krūti.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Hematoloģija

Skilarence var samazināt leikocītu un limfocītu skaitu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tā nav pētīta pacientiem ar jau esošu zemu leikocītu vai limfocītu skaitu.

#### *Pirms ārstēšanas*

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Skilarence, jābūt pieejamai tā brīža pilnai asins analīzei (ieskaitot leikocitāro formulu un trombocītu skaitu). Ārstēšanu nedrīkst uzsākt, ja leikopēnija ir zem  $3,0 \times 10^9/l$ , limfopēnija ir zem  $1,0 \times 10^9/l$  vai ir identificēti citi patoloģiski rezultāti.

#### *Ārstēšanas laikā*

Ārstēšanas laikā ik pēc 3 mēnešiem jāveic pilna asins analīze ar leikocitāro formulu. Tālāk norādītajos gadījumos ir jāveic attiecīgas darbības:

*Leikopēnija:* ja tiek konstatēta izteikta balto asins šūnu skaita samazināšanās, situācija ir rūpīgi jānovēro, un, ja skaits ir zemāks par  $3,0 \times 10^9/l$ , ārstēšana ar Skilarence jāpārtrauc.

*Limfopēnija:* ja limfocītu skaits samazinās zem  $1,0 \times 10^9/l$ , bet ir  $\geq 0,7 \times 10^9/l$ , asins analīze jāatkārto reizi mēnesī līdz tiek sasniegts  $1,0 \times 10^9/l$  vai augstāks limfocītu skaits divās secīgās asins analīzēs, pēc kā uzraudzību var turpināt reizi 3 mēnešos. Ja limfocītu skaits ir zemāks par  $0,7 \times 10^9/l$ , asins analīze jāatkārto, un, ja apstiprinās, ka skaits ir zemāks par  $0,7 \times 10^9/l$ , ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Pacienti, kuriem attīstās limfopēnija, pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāuzrauga, līdz viņu limfocītu skaits atgriežas normas robežās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Citi hematoloģiskie traucējumi:*

Ārstēšana jāpārtrauc, un ieteicams ievērot piesardzību, ja parādās citi patoloģiski rezultāti. Jebkurā gadījumā asins analīzes ir jāuzrauga, līdz vērtības atgriežas normas robežās.

#### Infekcijas

Skilarence ir imūnmodulators un var ietekmēt veidu, kā imūnsistēma atbild uz infekciju. Ārstam jāizlemj, vai pacienti ar jau esošām klīniski nozīmīgām infekcijām drīkst uzsākt ārstēšanu ar Skilarence, kad infekcija ir pārgājusi. Ja pacientam ārstēšanas laikā ar Skilarence rodas infekcija, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana un pirms ārstēšanas atsākšanas atkārtoti jāveic ieguvuma un riska analīze. Pacienti, kas saņem Skilarence, jāinformē, ka viņiem par infekcijas simptomu rašanos jāpaziņo ārstam.

#### *Oportūnistiskas infekcijas/progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)*

Ir ziņots par oportūnistiskām infekcijām, īpaši progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) gadījumiem saistībā ar citām dimetilfumarātu saturošām zālēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). PML ir oportūnistiska infekcija, ko izraisa Džona-Kaningema vīruss (JCV) un kas var būt letāla vai var izraisīt smagu invaliditāti. Iespējams, ka PML izraisa vairāku faktoru kombinācija.

Iepriekšēja inficēšanās ar JCV tiek uzskatīta par PML attīstīšanās priekšnosacījumu. Riska faktori var būt iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresantiem un noteiktas līdztekus notiekošas slimības (piemēram, dažas autoimūnas slimības vai ļaundabīgas hematoloģiskas saslimšanas). Riska faktori var būt arī izmainīta vai novājināta imūnsistēma, kā arī ģenētiski vai vides faktori.

Ārstējot ar dimetilfumarātu, par PML riska faktoru uzskatāma arī pastāvīga mērena vai smaga limfopēnija. Pacientiem, kam attīstās limfopēnija, jāuzrauga oportūnistisku infekciju pazīmes un simptomi, īpaši simptomi, kas norāda uz PML. Tipiski ar PML saistīti simptomi ir dažādi, tie pasliktinās dienu vai nedēļu laikā un ietver progresējošu nespēku vienā ķermeņa pusē vai locekļu neveiklību, redzes traucējumus un izmaiņas domāšanā, atmiņā un orientācijā, kas noved līdz apjukumam un personības izmaiņām. Ja ir aizdomas par PML, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar Skilarence un jāveic atbilstoši papildu neiroloģiskie un radioloģiskie izmeklējumi.

#### Iepriekšēja un vienlaicīga ārstēšana ar imūnsupresantiem vai imūnmodulatoriem

Ir ierobežoti dati par Skilarence efektivitāti un drošumu pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar citām imūnsupresīvām vai imūnmodulējošām zālēm. Pārejot no šādu zāļu lietošanas uz Skilarence, ir jāapsver citu zāļu izvadīšanas pusperiods un darbības mehānisms, lai izvairītos no papildu ietekmes uz imūnsistēmu.

Nav pieejami dati par Skilarence efektivitāti un drošumu, lietojot vienlaicīgi ar citām imūnsupresīvām vai imūnmodulējošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Iepriekš esoša kuņģa-zarnu trakta slimība

Skilarence nav pētīta pacientiem ar iepriekš esošu kuņģa-zarnu trakta slimību. Skilarence ir kontrindicēta pacientiem ar smagu kuņģa-zarnu trakta slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Kuņģa-zarnu trakta panesību var uzlabot, ievērojot devas titrēšanas grafiku uzsākot ārstēšanu ar Skilarence, un lietojot Skilarence kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### Nieru funkcija

Tā kā izvadīšanai no plazmas caur nierēm ir neliela loma Skilarence klīrensā, ir maz ticams, ka nieru darbības traucējumi ietekmētu farmakokinētikas raksturlielumus, un tāpēc nav sagaidāms, ka pacientiem ar vājiem līdz mēreniem nieru darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

III fāzes, placebo kontrolēta, klīniskā pētījuma laikā ārstēšanas periodā starp ārstētajām grupām nenovēroja nieru funkcijas pasliktināšanos. Tomēr Skilarence nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, un pēcreģistrācijas uzraudzības periodā tika ziņots par dažiem nieru toksicitātes gadījumiem, lietojot fumārskābes esterus. Līdz ar to Skilarence ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam reizi 3 mēnešos ir jāpārbauda nieru funkcija (piemēram, kreatinīns, urīnvielas slāpekļlis asinīs un urīna analīze). Klīniski nozīmīgu nieru funkcijas izmaiņu gadījumā, īpaši tad, ja nav alternatīvu skaidrojumu, jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana.

#### *Fankoni sindroms*

Lai novērstu nieru darbības traucējumu un osteomalācijas veidošanos, ir svarīga agrīna Fankoni sindroma diagnosticēšana un ārstēšanas pārtraukšana, jo sindroms parasti ir atgriezenisks. Vissvarīgākās pazīmes ir: proteīnūrija, glikozūrija (ar normālu cukura līmeni asinīs), hiperaminoacidūrija un fosfatūrija (iespējami vienlaicīgi ar hipofosfatēmiju). Slimības attīstība var būt saistīta ar tādiem simptomiem kā poliūriju, polidipsiju un proksimālo muskuļu vājumu. Retos gadījumos var būt hipofosfatēmiska osteomalācija ar nelokalizētām kaulu sāpēm, paaugstinātu sārmaino fosfatāzi serumā un slodzes izraisītiem lūzumiem. Svarīgi ievērot, ka Fankoni sindroms var veidoties bez paaugstināta kreatinīna līmeņa vai zema glomerulārās filtrācijas ātruma. Neskaitot simptomu gadījumā jāapsver Fankoni sindroma iespējamība un jāveic atbilstoši izmeklējumi.

#### Aknu funkcija

Skilarence nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ir kontrindicēta šādiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ieteicams novērot aknu funkciju (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) pirms ārstēšanas uzsākšanas, un pēc tam reizi 3 mēnešos, jo III fāzes pētījumā dažiem pacientiem novēroja aknu enzīmu līmeņa

paaugstināšanos. Klīniski nozīmīgu aknu funkcijas raksturlielumu izmaiņu gadījumā, īpaši tad, ja nav alternatīvu skaidrojumu, jāapsver devas samazināšana vai ārstēšanas pārtraukšana.

#### Pietvīkums

Pacienti ir jābrīdina, ka dažas pirmās Skilarence lietošanas nedēļas viņiem iespējams pietvīkums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Laktoze

Skilarence satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Skilarence ir jālieto piesardzīgi kombinācijā ar citām sistēmiskām antipsoriāzes zālēm (piemēram, metotreksātu, retinoīdiem, psoralēniem, ciklosporīnu, imūnsupresantiem vai citostatiskiem līdzekļiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstējot ar Skilarence, jāizvairās no vienlaicīgas citu fumārskābes atvasinājumu lietošanas (vietēji vai sistēmiski).

Vienlaicīga ārstēšana ar nefrotoksiskām zālēm (piemēram, metotreksātu, ciklosporīnu, aminoglikozīdiem, diurētiķiem, NPL vai litiju) var palielināt nieru blakusparādību (piemēram, proteīnūrijas) iespējamību pacientiem, kas lieto Skilarence.

Smagas vai ilgstošas caurejas gadījumā, ārstējot ar Skilarence, var tikt ietekmēta citu zāļu uzsūkšanās. Izrakstot zāles ar šauru terapeitiskās darbības indeksu, kam nepieciešama uzsūkšanās zarnu traktā, jāievēro piesardzība. Perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta, un iespējamās kontracepcijas neveiksmes novēršanai ieteicama alternatīva barjeras kontracepcijas metode (skatīt perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošanas instrukciju).

Jāizvairās no liela daudzuma stipro alkoholisko dzērienu (vairāk par 30 tilpuma %) lietošanas, jo tas var izraisīt paātrinātu Skilarence šķīšanu un, līdz ar to, palielināt kuņģa-zarnu trakta blakusparādību biežumu.

Vakcinācija Skilarence lietošanas laikā nav pētīta. Imūnsupresija ir riska faktors dzīvo vakcīnu lietošanai. Jāizvērtē vakcinācijas risks salīdzinājumā ar ieguvumu.

Nav pierādījumu par Skilarence mijiedarbību ar citohromu P450 un biežākajām transportolbaltumvielām, tāpēc nav sagaidāma mijiedarbība ar zālēm, kuras metabolizē vai transportē šīs sistēmas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā

Skilarence nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto piemērotus kontracepcijas līdzekļus.

Pacientēm, kurām ārstēšanas laikā ar Skilarence ir caureja, perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var būt samazināta un var būt nepieciešams lietot papildu barjeras kontracepcijas metodes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Grūtniecība

Dati par dimetilfumarāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Skilarence ir kontraindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dimetilfumarāts vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Tāpēc Skilarence lietošana ir kontrindicēta krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Fertilitāte

Dati par Skilarence ietekmi uz cilvēku vai dzīvnieku fertilitāti nav pieejami.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Skilarence var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Skilarence lietošanas laikā var parādīties reibonis un nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Skilarence 3. fāzes klīniskajā pētījumā (1102) psoriāzes pacientiem visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (62,7%), pietvīkums (20,8%) un limfopēnija (10,0%). Vairums blakusparādību tika uzskatītas par vieglām, un nebija nepieciešama pētāmo zāļu lietošanas pārtraukšana. Vienīgās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu vairāk nekā 5% pacientu, bija ar kuņģa-zarnu traktu saistītas blakusparādības. Ieteikumus par uzraudzību un blakusparādību klīnisko pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Skilarence klīniskajā pētījumā, un ar Fumaderm, radniecīgām zālēm, kas satur dimetilfumarātu kopā ar citiem fumārskābes esteriem.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir sakārtots, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Jostas roze	Nav zināmi**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Limfopēnija Leikopēnija Eozinofīlija Leikocitoze Akūta limfoleikoze* Neatgriezeniska pancitopēnija*	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Ļoti reti Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes Parestēzija Reibonis* Progressējoša multifokālā leikoencefalopātija	Bieži Bieži Retāk Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Nelabums Vemšana Dispepsija Aizcietējums	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	Diskomforts vēderā Flatulence	Bieži Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma Ādas dedzināšanas sajūta Nieze Alerģiska ādas reakcija	Bieži Bieži Bieži Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteīnūrija Nieru mazspēja Fankoni sindroms*	Retāk Nav zināmi Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums Karstuma sajūta Astēnija	Bieži Bieži Bieži
Izmeklējumi	Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās Paaugstināts seruma kreatinīna līmenis	Bieži Retāk

\*Papildus nevēlamas blakusparādības, kas novērotas no Fumaderm, radniecīgām zālēm, kas satur dimetilfumarātu kopā ar citiem fumārskābes esteriem.

\*\*Blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

III fāzes klīniskā pētījuma, kā arī literatūras dati liecina, ka kuņģa-zarnu trakta traucējumi, lietojot dimetilfumarātu saturošas zāles, visticamāk, rodas pirmajos 2 līdz 3 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas. Šīm nevēlamajām blakusparādībām nebija iespējams identificēt acīmredzamu atkarību no devas un riska faktorus. Caureja bija bieža (36,9%) nevēlamā blakusparādība Skilarence lietojošiem pacientiem, kuras dēļ aptuveni 10% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu. Vairāk nekā 90% caurejas gadījumu bija viegli vai mēreni izteikti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Pietvīkums*

Pamatojoties uz novērojumiem III fāzes klīniskajā pētījumā, kā arī uz literatūras datiem, pietvīkums, visticamāk, novērojams pirmajās ārstēšanas nedēļās ar tendenci samazināties laika gaitā. Klīniskajā pētījumā kopumā 20,8% no Skilarence saņēmušajiem pacientiem novēroja pietvīkumu, kas vairākumā gadījumu bija viegls (skatīt 4.4. apakšpunktu). Publicētā klīniskā pieredze ar dimetilfumarātu saturošām zālēm liecina, ka individuālas pietvīkuma epizodes sākas īsi pēc tablešu lietošanas un pāriet dažu stundu laikā.

#### *Hematoloģiskās izmaiņas*

III fāzes klīniskā pētījuma, kā arī literatūras dati liecina, ka izmaiņas hematoloģiskajos parametros, visticamāk, notiek pirmajos 3 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas ar dimetilfumarātu. Jo īpaši klīniskajā pētījumā bija neliels vidējā limfocītu skaita samazinājums, kas sākās no 3. līdz 5. nedēļai un sasniedza maksimumu 12. nedēļā, kad aptuveni vienai trešdaļai pacientu limfocītu skaits bija mazāks par  $1,0 \times 10^9/l$ . Klīniskā pētījuma laikā limfocītu vidējā un mediānas vērtība palika normas robežās. 16. nedēļā (ārstēšanas beigās) limfocītu skaits vairs nesamazinājās. Ārstēšanas 16. nedēļā 13/175 (7,4%) pacientiem novēroja limfocītu skaitu  $<0,7 \times 10^9/l$ . Asinis drošuma klīniskajām laboratorijas analīzēm apsekošanas vizītēs tika ņemtas tikai tad, ja iepriekšējā vizītē novēroja patoloģiju. Apsekošanas periodā pēc ārstēšanas pārtraukšanas limfocītu skaitu  $<0,7 \times 10^9/l$  novēroja 1/29 (3,5%) pacientam pēc 6 mēnešiem un 0/28 (0%) pacientu pēc 12 mēnešiem no ārstēšanas pārtraukšanas. Pēc 12 mēnešiem kopš ārstēšanas pārtraukšanas 3/28 (10,7%) pacientiem limfocītu skaits bija mazāks par  $1,0 \times 10^9/l$ , kas veidotu 3/279 (1,1%) no pacientiem, kas uzsāka lietot Skilarence. Kopējā leikocītu skaitā samazināšanās kļuva redzama 12. ārstēšanas nedēļā; tas atkal lēni palielinājās 16. nedēļā (ārstēšanas beigās), un pēc 12 mēnešiem kopš ārstēšanas pārtraukšanas visiem pacientiem to vērtības bija virs  $3,0 \times 10^9/l$ .

Pārejoša eozinofīlu skaita palielināšanās bija novērojama jau 3. nedēļā, tā sasniedza maksimumu 5. un 8. nedēļā, un atgriezās normas robežās 16. nedēļā.



Ieteikumus hematoloģisko nevēlamo blakusparādību uzraudzībai un klīniskajai pārvaldībai skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā indicēta simptomātiska ārstēšana. Specifisks antidots nav zināms.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AX07.

#### Darbības mehānisms

Dimetilfumarāta un tā metabolīta monometilfumarāta pretiekaisuma un imūnmodulējošie efekti nav pilnībā izskaidroti, bet domājams, ka to pamatā galvenokārt ir iedarbība ar intracelulāro reducēto glutationu šūnās, kas tieši iesaistītas psoriāzes patoģenēzē. Šī iedarbība ar glutationu inhibē translokāciju kodolā un nukleārā faktora, aktivētu B šūnu kappā vieglās ķēdes veicinātāja transkripcijas aktivitāti (NF-κB).

Uzskata, kad dimetilfumarāta un monometilfumarāta galvenā aktivitāte ir imūnmodulējoša, kas izraisa T-palīgšūnu (Th) nobīdi no Th1 un Th17 profila uz Th2 fenotipu. Tiek samazināta iekaisuma citokīnu veidošanās un inducēti apoptozes efekti, keratinocītu proliferācijas inhibēšana, adhezīna molekulu samazināta ekspresija un samazināti iekaisuma infiltrāti psoriāzes perēkļos.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Skilarence drošumu un efektivitāti novērtēja vienā dubultmaskētā, 3 grupu, placebo un aktīva salīdzinātāja kontrolētā III fāzes pētījumā (1102) pacientiem ar mērenu līdz smagu perēkļaino psoriāzi (pētījums 1102). 704 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ārstēšanai ar Skilarence, ar aktīvo salīdzinātāju (Fumaderm, kombinētas zāles ar tādu pašu dimetilfumarāta saturu plus 3 monoetilfumarāta sāļiem) un placebo attiecībā 2:2:1. Pacienti ārstēšanu uzsāka ar dimetilfumarāta tabletēm 30 mg dienā vai placebo, titrējot līdz maksimāli 720 mg dienā abās aktīvās ārstēšanas grupās, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā. Ja ārstēšana bija veiksmīga pirms maksimālās dimetilfumarāta devas 720 mg/dienā, nebija nepieciešama tālāka devas palielināšana, un deva tika vienmērīgi samazināta līdz individuālai uzturošajai devai. Individuālas paaugstinātas devas nepanesības gadījumā no 4. līdz 16. nedēļai pacientam bija jāatgriežas pie pēdējās panesamās devas, kas bija lietota kopš 4. nedēļas sākuma, kas bija jāuztur līdz ārstēšanas perioda beigām (16. nedēļai). Pacienti saņēma ārstēšanu līdz 16 nedēļām un apsekošanas vizītes tika plānotas līdz 12 mēnešiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Demogrāfiskie un sākumstāvokļa raksturlielumi starp ārstēšanas grupām bija labi līdzsvaroti. No 699 pacientiem vairums bija baltās rases pārstāvji (99%) un vīrieši (65%), un vidējais vecums bija 44 gadi. Vairums pacientu (91%) bija jaunāki par 65 gadiem. Vairumam pacientu sākumstāvoklī psoriāze bija mērena, pamatojoties uz Psoriāzes laukuma un smaguma indeksu (PASI) un Ārsta vispārējā novērtējuma (PGA) rezultātiem: vidējais PASI rezultāts sākumstāvoklī bija 16,35 un 60% pacientu PGA novērtējums bija mērens. Vairums pacientu ziņoja par “ļoti lielu” vai “ārkārtīgi lielu” psoriāzes ietekmi uz viņu dzīvi, pamatojoties uz Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksu (DLQI), ar vidējo DLQI rādītāju 11,5.

Pēc 16 nedēļu ilgās ārstēšanas Skilarence izrādījās pārāka par placebo ( $p < 0,0001$ ), pamatojoties uz PASI 75 un PGA rezultātu "tīrs" vai "gandrīz tīrs", un ne mazvērtīgāka par aktīvo salīdzinātāju (izmantojot -15% ne-mazvērtīguma robežvērtību) ( $p < 0,0003$ ), pamatojoties uz PASI 75.

#### Klīniskās efektivitātes kopsavilkums pēc 16 nedēļu ilgās ārstēšanas pētījumā 1102

Novērtējums	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
<b>Pārākuma pārbaude pret placebo</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p vērtība	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Divpusējais 99,24% TI	10,7, 33,7 <sup>a</sup>	13,5, 36,6 <sup>a</sup>	
<b>PGA rezultāts, "tīrs" vai "gandrīz tīrs", n (%)</b>	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p vērtība	<0,0001 <sup>a</sup>	<0,0001 <sup>a</sup>	
Divpusējais 99,24% TI	9,0, 31,0 <sup>a</sup>	13,3, 35,5 <sup>a</sup>	
	<b>Skilarence N=267</b>		<b>Fumaderm N=273</b>
<b>Ne-mazvērtīgums, Skilarence pret Fumaderm</b>			
<b>PASI 75, n (%)</b>	100 (37,5)		110 (40,3)
p vērtība		0,0003 <sup>b</sup>	
Vienpusējs 97,5% atkārtots TI (apakšējā robeža)		-11,6 <sup>b</sup>	
<b>PGA rezultāts, "tīrs" vai "gandrīz tīrs", n (%)</b>	88 (33,0)		102 (37,4)
p vērtība		0,0007 <sup>b</sup>	
Vienpusējs 97,5% atkārtots TI (apakšējā robeža)		13,0 <sup>b</sup>	

Fumaderm = Aktīvais salīdzinātājs = kombinētas zāles ar tādu pašu dimetilfumarāta saturu plus 3 monoetilfumarāta sāļi, n = pacientu skaits ar pieejamiem datiem, N = pacientu skaits populācijā, PASI = Psoriāzes laukuma smaguma indekss (Psoriasis Area Severity Index), PGA = ārsta kopējais novērtējums (Physician's Global Assessment), <sup>a</sup> = Skilarence pārākums par placebo ar atšķirību 22,2% PASI 75 un 20,0% PGA rezultātam "tīrs" vai "gandrīz tīrs"; Fumaderm pārākums pār placebo ar atšķirību 25,0% PASI 75 un 24,4% PGA rezultātam "tīrs" vai "gandrīz tīrs"; <sup>b</sup> Skilarence ne-mazvērtīgums pret Fumaderm ar atšķirību -2,8% PASI 75 un -4,4% PGA rezultātam "tīrs" vai "gandrīz tīrs".

Efektivitātes galarezultāta tendence, ko raksturoja PASI vērtības vidējā lieluma procentuālās izmaiņas pret sākumstāvokli, norādīja uz klīniskās reakcijas sākšanos uz Skilarence jau 3. nedēļā (-11,8%), kas 8. nedēļā (-30,9%) kļuva statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo. Tālāko uzlabojumu novēroja 16. nedēļā (-50,8%).

Ieguvumus, ārstējot ar Skilarence, atbalstīja arī pacientu dzīves kvalitātes uzlabojuma pašnovērtējums. Ar Skilarence ārstētajiem pacientiem 16. nedēļā bija zemāks vidējais DLQI rādītājs, salīdzinot ar placebo (5,4 pret 8,8).

Recidīvus (definētus kā pasliktināšanos >12,5% pret sākumstāvokļa PASI vērtību) novērtēja 2 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Tika konstatēts, ka fumārskābes esteriem tie nerada klīniskas bažas, jo tie tika dokumentēti ļoti nedaudziem pacientiem (Skilarence 1,1%, aktīvajam salīdzinātājam 2,2%, salīdzinot ar placebo grupas 9,3%).

Pašlaik nav pieejami ilglaicīgās efektivitātes dati ar Skilarence, taču farmakokinētikas un klīniskajos pētījumos tika pierādīts, ka Skilarence sistēmiskā iedarbība, efektivitāte un drošums ir salīdzināmi ar aktīvo salīdzinātāju, kas satur dimetilfumarātu. Tāpēc ir pamats sagaidīt, ka arī Skilarence ilglaicīgā efektivitāte būs salīdzināma ar dimetilfumarātu saturošo zāļu efektivitāti. Ilglaicīgās efektivitātes uzturēšana ir labi aprakstīta citām dimetilfumarātu saturošām zālēm, un tāpēc sagaidāms, ka ārstēšanas ieguvumi, ko novēroja ar Skilarence pēc 16 nedēļām, saglabāsies ilgstoši ārstētiem pacientiem vismaz 24 mēnešus.

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Skilarence visās pediatrikās populācijas apakšgrupās šai indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas, dimetilfumarāts nav konstatējams plazmā, jo esterāzes to ātri hidrolizē par aktīvo metabolītu monometilfumarātu. Pēc iekšķīgas vienas 120 mg Skilarence tabletes lietošanas veseliem indivīdiem, monometilfumarāts sasniedza augstāko koncentrāciju plazmā, attiecīgi aptuveni 1325 ng/ml un 1311 ng/ml tukšā dūšā vai pēc ēšanas. Skilarence lietošana ar ēdienu aizkavē monometilfumarāta  $t_{max}$  sasniegšanu no 3,5 līdz 9,0 stundām.

### Izkliede

Plazmas proteīni saista aptuveni 50% monometilfumarāta. Dimetilfumarāts neuzrāda saistīšanās afinitāti ar plazmas proteīniem, kas var papildus veicināt tā ātru izvadīšanu no asinsrites.

### Biotransformācija

Dimetilfumarāta biotransformācijā nav iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi. *In vitro* pētījumi parādīja, ka monometilfumarāts terapeitiskās devās neinhibē vai neinducē nevienu no citohroma P450 izoenzīmiem, tas nav P-glikoproteīna substrāts vai inhibitors un nav vairuma parasto noplūdes un uzņemšanas transporteru inhibitors. *In vitro* pētījumi ir pierādījuši, ka dimetilfumarāts terapeitiskās devās neinhibē CYP3A4/5 un BCRP un ir vājš P-glikoproteīna inhibitors.

*In vitro* pētījumi parādīja, ka dimetilfumarāta hidrolīze par monometilfumarātu notiek ātri pie pH 8 (pH tievajā zarnā), bet nenotiek pie pH 1 (pH kuņģī). Daļa no kopējā dimetilfumarāta hidrolīzes ar esterāzēm tievās zarnas bāziskajā vidē, kamēr pārējā daļa nonāk vārtu vēnas asinīs. Tālākie pētījumi parādīja, ka dimetilfumarāts (un mazākā mērā monometilfumarāts) daļēji reaģē ar reducētu glutationu, veidojot glutationa aduktu. Pētījumos ar dzīvniekiem šie adukti tika konstatēti žurku zarnu gļotādā un mazākā daudzumā vārtu vēnas asinīs. Taču nekonjugētu dimetilfumarātu pēc perorālas ievadīšanas nav iespējams konstatēt dzīvnieku vai psoriāzes pacientu plazmā. Pretēji tam, nekonjugētu monometilfumarātu var konstatēt plazmā. Tālākais metabolisms notiek ar oksidēšanu trikarbonskābju ciklā, veidojot oglekļa dioksīdu un ūdeni.

### Eliminācija

Monometilfumarāta metabolismā izveidotā CO<sub>2</sub> izelpošana ir galvenais eliminācijas ceļš; tikai neliels daudzums neizmainīta monometilfumarāta tiek izvadīts ar urīnu un fecēm. Tā dimetilfumarāta daļa, kas reaģē ar glutationu, veidojot glutationa aduktu, tiek metabolizēta tālāk par tā merkaptourīnskābi, kas tiek izvadīta ar urīnu.

Monometilfumarāta šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

### Linearitāte/nelinearitāte

Neatkarīgi no lielajām atšķirībām starp indivīdiem, iedarbība, mērīta ar AUC un C<sub>max</sub> parasti bija proporcionāla devai, lietojot vienu devu 4 x 30 mg dimetilfumarāta tablešu (kopējā deva 120 mg) vai 2 x 120 mg dimetilfumarāta tablešu (kopējā deva 240 mg).

### Nieru darbības traucējumi

Nav veikti specifiski pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tā kā izvadīšanai no plazmas caur nierēm ir maza loma kopējā klīrensā, maz ticams, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt Skilarence farmakokinētikas raksturlielumus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Nav veikti specifiski pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr, tā kā dimetilfumarātu metabolizē esterāzes un sārmainā vide tievajā zarnā bez citohroma P450 iesaistīšanas, nav sagaidāms, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem iedarbība tiks ietekmēta (skatīt

4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

#### Toksikoloģija

Neklīniskajos pētījumos nierēs identificēja kā galveno toksicitātes mērķa orgānu. Atrades suņu nierēs ietvēra minimālu līdz mērenu kanāliņu hipertrofiju, kanāliņu vakuolizācijas biežuma un smaguma palielināšanos un minimālu līdz vāju kanāliņu deģenerāciju, ko uzskatīja par toksikoloģiski nozīmīgu. Nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmenis (NOAEL) pēc 3 mēnešu ārstēšanas bija 30 mg/kg/dienā, kas attiecīgi atbilst 2,9 un 9,5 reizes augstākai sistēmiskai iedarbībai cilvēkam pie maksimālās ieteicamās devas (720 mg/dienā) kā AUC un  $C_{max}$  vērtības.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Nav veikti pētījumi par Skilarence ietekmi uz fertilitāti vai prenatālo un postnatālo attīstību.

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar žurkām nenovēroja ietekmi uz augļa ķermeņa masu vai malformācijas, kas būtu saistāmas ar mātei lietoto dimetilfumarātu. Tomēr pie mātei toksiskām devām bija palielināts augļu skaits ar izmaiņām “palielināts aknu daivu skaits” un “patoloģisks iegurņa izvietojums”. NOAEL mātes un embrija-augļa toksicitātei bija 40 mg/kg/dienā, kas attiecīgi atbilst 0,2 un 2,0 reizes augstākai sistēmiskai iedarbībai cilvēkam pie augstākās ieteicamās devas (720 mg/dienā) kā AUC un  $C_{max}$  vērtības.

Ir konstatēts, ka dimetilfumarāts šķērso placentas membrānu un nonāk žurku augļu asinīs.

#### Kancerogenitāte

Nav veikti Skilarence kancerogenitātes pētījumi. Pamatojoties uz pieejamiem datiem, kas norāda, ka fumārskābes esteri var aktivēt šūnu ceļus, kas saistīti ar nieru audzēju attīstību, nevar izslēgt eksogēni ievadīta dimetilfumarāta iespējamu nieru audzējus veicinošu aktivitāti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Skilarence 30 mg un Skilarence 120 mg

##### *Kodols:*

Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Magnija stearāts

#### Skilarence 30 mg

##### *Apvalks:*

Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)  
Talks  
Trietilcitrāts  
Titāna dioksīds (E171)  
Simetikons

#### Skilarence 120 mg

##### *Apvalks:*

Metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1)  
Talks  
Trietilcitrāts

Titāna dioksīds (E171)  
Simetikons  
Indigokarmīns (E132)  
Nātrija hidroksīds

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Skilarence 30 mg

42, 70 un 210 zarnās šķīstošās tabletes PVH/PVDH-alumīnija blisteriepakojumos.

### Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 un 400 zarnās šķīstošās tabletes PVH/PVDH-alumīnija blisteriepakojumos.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 23. jūnijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Industrias Farmaceuticas Almirall, S.A.  
Ctra. Nacional II, Km. 593, Sant Andreu de la Barca, Barcelona,  
08740, Spānija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Skilarence laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par apmācības programmas saturu un formātu, ieskaitot komunikācijas vidi, izplatīšanas modalitātes un jebkādiem citiem programmas aspektiem.

Apmācības mērķi ir veselības aprūpes speciālistu informēšana par nopietnu infekciju risku, galvenokārt oportūniskām infekcijām, piemēram, progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju (PML), un sniegt padomus par limfocītu un leukocītu patoloģiska skaita uzraudzību.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur Skilarence tiek laistas tirgū, veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu nozīmēt un izsniegt Skilarence, būtu pieejama turpmākā apmācības pakete.



- **Padomiem veselības aprūpes speciālistiem** jāsaturs turpmākie galvenie elementi:
  - Būtiska informācija par PML (piemēram, NB nopietnība, smagums, biežums, parādīšanās laiks, atgriezenība, pēc vajadzības).
  - Sīkākas ziņas par populāciju ar augstāku PML riska pakāpi.
  - Sīkākas ziņas par to, kā samazināt līdz minimumam PML risku ar atbilstošu uzraudzību un pārvaldību, ieskaitot laboratorisko limfocītu un leikocītu uzraudzību pirms ārstēšanas un tās laikā, un kritērijus ārstēšanas pārtraukšanai.
  - Galvenais vēstījums, kas jānodod pacientiem konsultāciju laikā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – SKILARENCE 30 mg ZARNĀS ŠĶĪSTOŠĀS TABLETES**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skilarence 30 mg zarnās šķīstošās tabletes  
*dimethylis fumaras*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)**

Katra tablete satur 30 mg dimetilfumarāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

42 zarnās šķīstošās tabletes  
70 zarnās šķīstošās tabletes  
210 zarnās šķīstošās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Tableti nedrīkst sadrupināt, sadalīt, izšķīdināt vai sakošļāt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Skilarence 30 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: (numurs)  
SN: (numurs)  
NN: (numurs)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERA FOLIJA – SKILARENCE 30 mg ZARNĀS ŠĶĪSTOŠĀS TABLETES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skilarence 30 mg zarnās šķīstošās tabletes  
*dimethylis fumaras*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Almirall

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – SKILARENCE 120 mg ZARNĀS ŠĶĪSTOŠĀS TABLETES**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skilarence 120 mg zarnās šķīstošās tabletes  
*dimethylis fumaras*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 120 mg dimetilfumarāta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

40 zarnās šķīstošās tabletes  
70 zarnās šķīstošās tabletes  
90 zarnās šķīstošās tabletes  
100 zarnās šķīstošās tabletes  
120 zarnās šķīstošās tabletes  
180 zarnās šķīstošās tabletes  
200 zarnās šķīstošās tabletes  
240 zarnās šķīstošās tabletes  
300 zarnās šķīstošās tabletes  
360 zarnās šķīstošās tabletes  
400 zarnās šķīstošās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tableti nedrīkst sadrupināt, sadalīt, izšķīdināt vai sakošļāt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Skilarence 120 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: (numurs)

SN: (numurs)

NN: (numurs)

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERA FOLIJA – SKILARENCE 120 mg ZARNĀS ŠĶĪSTOŠĀS TABLETES**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Skilarence 120 mg zarnās šķīstošās tabletes  
*dimethylis fumaras*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Almirall

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITS**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Skilarence 30 mg zarnās šķīstošās tabletes *dimethylis fumaras*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Skilarence un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Skilarence lietošanas
3. Kā lietot Skilarence
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Skilarence
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Skilarence un kādam nolūkam tās lieto**

##### **Kas ir Skilarence**

Skilarence ir zāles, kas satur aktīvo vielu dimetilfumarātu. Dimetilfumarāts iedarbojas uz imūnsistēmas (ķermeņa dabīgās aizsargsistēmas) šūnām. Tas maina imūnsistēmas darbību un samazina psoriāzi izraisošo vielu veidošanos.

##### **Kādam nolūkam Skilarence lieto**

Skilarence tabletes lieto, lai ārstētu mērenu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Psoriāze ir slimība, kas izraisa sabiezinātus, iekaisušus, sarkanus laukumus uz ādas, kas bieži ir pārklāti ar sudrabainām zvīņām.

Reakciju uz Skilarence parasti var novērot jau 3. nedēļā un laika gaitā tā uzlabojas. Pieredze ar radniecīgām zālēm, kas satur dimetilfumarātu, uzrāda vismaz 24 mēnešus ilgu ārstēšanas ieguvumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Skilarence lietošanas**

##### **Nelietojiet Skilarence šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dimetilfumarātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir smagas kuņģa vai zarnu problēmas
- ja Jums ir smagas aknu vai nieru problēmas
- ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Skilarence lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

##### Uzraudzība

Skilarence lietošana var radīt Jums problēmas ar asinīm, aknām vai nierēm. Pirms ārstēšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā Jums veiks asins un urīna analīzes, lai pārlicinātos, ka Jums nerodas šīs komplikācijas un varat turpināt lietot šīs zāles. Atkarībā no šo asins un urīna analīžu rezultātiem Jūsu ārsts var samazināt Skilarence devu vai pārtraukt ārstēšanu.

### Infekcijas

Baltās asins šūnas palīdz Jūsu ķermenim cīnīties ar infekcijām. Skilarence var samazināt balto asins šūnu skaitu. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt infekcija. Simptomi ietver drudzi, sāpes, muskuļu sāpes, galvassāpes, ēstgribas zudumu un vispārēju nespēku. Ja Jums ir smaga infekcija pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Skilarence vai ārstēšanas laikā, ārsts var ieteikt nelietot Skilarence, līdz infekcija būs pārgājusi.

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar kuņģi vai zarnām. Ārsts sniegs padomu, kāda aprūpe Jums vajadzīga, ārstējoties ar Skilarence.

### **Bērni un pusaudži**

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam nedrīkst lietot šīs zāles, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Skilarence**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- **dimetilfumarātu vai citus fumarātus.** Skilarence aktīvo sastāvdaļu, dimetilfumarātu, izmanto arī citās zālēs, piemēram, tabletēs, ziedēs un peldēs. Jums jāizvairās lietot citas zāles, kas satur fumarātus, lai izvairītos no pārāk lielas devas ieņemšanas;
- **citas zāles, ko lieto psoriāzes ārstēšanai,** piemēram, metotreksātu, retinoīdus, psoralēnu un ciklosporīnu vai citus imūnsupresantus vai citostatiskus (zāles, kas ietekmē imūnsistēmu). Šo zāļu lietošana kopā ar Skilarence var palielināt blakusparādību risku uz Jūsu imūnsistēmu;
- **citas zāles, kas var ietekmēt nieru darbību,** piemēram, metotreksātu vai ciklosporīnu (lieto psoriāzes ārstēšanai), aminoglikozīdus (lieto infekciju ārstēšanai), diurētiskus (kas palielina urīna izvadi), nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (lieto pret sāpēm) vai litiju (lieto bipolārās slimības un depresijas ārstēšanai). Lietojot kopā ar Skilarence, šīs zāles var palielināt nieru blakusparādību risku.

Ja, lietojot Skilarence, ir smaga vai ilgstoša caureja, citas zāles var nedarboties tik labi, kā tām būtu jādarbojas. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir bijusi smaga caureja un Jūs bažījaties, ka citas zāles, ko lietojat, var nedarboties. Jo īpaši, ja lietojat zāles kontracepcijai (tabletes), to iedarbība var tikt vājināta, un grūtniecības novēršanai Jums varētu būt jālieto citas barjeras metodes. Iepazīstieties ar norādījumiem izmantojamā kontracepcijas līdzekļa lietošanas instrukcijā.

Pastāstiet ārstam, ja Jums nepieciešama vakcinācija. Daži vakcīnu veidi (dzīvās vakcīnas) var izraisīt infekciju, ja tās lieto ārstēšanas laikā ar Skilarence. Ārsts var Jums dot padomu par labāko izvēli.

### **Skilarence un alkohols**

Ārstējoties ar Skilarence, izvairieties no stipru alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk nekā 50 ml alkohola, kas satur vairāk par 30 tilpuma procentiem alkohola), jo alkohols var mijiedarboties ar šīm zālēm. Tas var izraisīt kuņģa un zarnu trakta problēmas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet Skilarence, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo Skilarence var kaitēt Jūsu bērnam. Lietojiet efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības, kamēr ārstējaties ar Skilarence (skatīt arī "Citas zāles un Skilarence" iepriekš).

Nebarojiet bērnu ar krūti, ārstējoties ar Skilarence.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Skilarence var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Skilarence lietošanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja jūtat ietekmi, esiet uzmanīgi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

### Skilarence satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### Skilarence satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Skilarence

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Deva

Ārsts sāks ārstēšanu ar zemu devu (lietojot 30 mg Skilarence tabletes). Tas palīdz samazināt kuņģa problēmas un citas blakusparādības. Jūsu deva tiks palielināta katru nedēļu, kā parādīts tabulā tālāk (pārejot uz 120 mg Skilarence tabletēm, sākot ar 4. nedēļu).

Ārstēšanas nedēļa	Tabletes stiprums	Cik tablešu jālieto dienā			Tablešu skaits dienā	Kopējā dienas deva
		Brokastīs	Pusdienās	Vakariņās		
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

Kad sāksiet lietot Skilarence, ārsts pārbaudīs, cik labi Jūsu stāvoklis uzlabojas, un uzmanīs blakusparādības. Ja Jums būs smagas blakusparādības pēc devas palielināšanas, ārsts var ieteikt uz laiku atgriezties pie pēdējās devas. Ja blakusparādības neradīs raizes, deva tiks palielināta, līdz Jūsu stāvoklis tiks labi pārvaldīts. Jums var nebūt vajadzīga maksimālā deva 720 mg dienā. Kad Jūsu stāvoklis būs pietiekami uzlabojies, ārsts apsvērs, kā pakāpeniski samazināt Skilarence dienas devu, kas nepieciešama, lai uzturētu uzlabojumu.

### Lietošanas veids

Norijiet Skilarence tabletes veselas ar šķidrumu. Lietojiet tabletes maltītes laikā vai tūlīt pēc maltītes. Tabletes nedrīkst sadrupināt, sadalīt, izšķīdināt vai sakošļāt, jo tām ir īpašs pārklājums, kas palīdz novērst kuņģa kairinājumu.

### Ja esat lietojis Skilarence vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz Skilarence tablešu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Ja esat aizmirsis lietot Skilarence

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā un turpiniet lietot zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā, vai tieši tā, kā esat vienojies ar ārstu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām, piemēram, sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums), caureja, kuņģa problēmas un nelabums parasti uzlabojas, turpinot ārstēšanu.

Vissmagākās blakusparādības, kas var rasties no Skilarence, ir alergiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas, nieru mazspēja vai nieru slimība, ko dēvē par Fankoni sindromu, kā arī smaga smadzeņu infekcija, ko dēvē par progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju (PML). Nav zināms, cik bieži tās parādās. Simptomus skatīt tālāk šajā instrukcijā.

Alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas

Alerģiskās vai paaugstinātas jutības reakcijas ir retas, bet var būt ļoti nopietnas. Sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums) ir ļoti bieža blakusparādība, kas var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Taču, ja Jūs novērojat pietvīkumu un vēl kādu no turpmākajām pazīmēm:

- sācošu, apgrūtinātu elpošanu vai elpas trūkumu;
- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkumu,

pārtrauciet lietot Skilarence un nekavējoties zvaniet ārstam.

##### Par PML dēvēta smadzeņu infekcija

Progresējošā multifokālā leikoencefalopātija (PML) ir reta, bet smaga smadzeņu infekcija, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. Ja novērojat jaunu vai pieaugošu nespēku vienā ķermeņa pusē, neveiklumu, redzes traucējumus, izmaiņas domāšanā vai atmiņā, apjukumu vai personības izmaiņas, kas ilgst vairākas dienas, pārtrauciet lietot Skilarence un nekavējoties pastāstiet to ārstam.

##### Fankoni sindroms

Fankoni sindroms ir rets, bet smags nieru darbības traucējums, ko var izraisīt Skilarence. Ja ievērojat palielinātu urīna izdalīšanos, pastiprinātas slāpes un lielāku šķidruma patēriņu nekā parasti, ja Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums salūzt kāds kauls vai ir tikai sāpes un smeldze, nekavējoties pastāstiet to ārstam, lai varētu veikt sīkākus izmeklējumus.

Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu – limfocītu – skaita samazināšanās (limfopēnija);
- visu balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums);
- caureja;
- uzpūšanās, sāpes kuņģī vai kuņģa krampji;
- slikta dūša (nelabums).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- visu balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- īpašu balto asins šūnu – eozinofilu – skaita palielināšanās;
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (lieto aknu veselības pārbaudei);
- nelabums;
- aizcietējums;
- gāzes (flatulence), diskomforts kuņģī, gremošanas traucējumi;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- noguruma sajūta;
- vājums;
- karstuma sajūta;
- neparastas sajūtas uz ādas, piemēram, nieze, dedzināšana, dzelšana, kutēšana vai tirpšana;
- sārti vai sarkani plankumi uz ādas (eritēma).

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis;
- pārāk liels proteīna daudzums urīnā (proteīnūrija);
- paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (viela asinīs, ko lieto nieru darbības mērīšanai).

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- alerģiska ādas reakcija.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūta limfocitoze (asins vēža veids);
- visu veidu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija).

Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- jostas roze.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Skilarence**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Skilarence 30 mg satur**

- Aktīvā viela ir dimetilfumarāts. Viena tablete satur 30 mg dimetilfumarāta.
- Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1), talks, trietilcitrāts, titāna dioksīds (E171) un simetikons.

### **Skilarence 30 mg ārējais izskats un iepakojums**

Skilarence 30 mg ir balta, apaļa tablete, diametrs aptuveni 6,8 mm.

Skilarence 30 mg ir pieejamas iepakojumos, kas satur 42, 70 un 210 zarnās šķīstošās tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami. Tabletes ir iepakotas PVH/PVDH-alumīnija blisteros.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spānija

Tel.: +34 93 291 30 00



**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta****Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Skilarence 120 mg zarnās šķīstošās tabletes *dimethylis fumaras*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Skilarence un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Skilarence lietošanas
3. Kā lietot Skilarence
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Skilarence
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Skilarence un kādam nolūkam tās lieto**

##### **Kas ir Skilarence**

Skilarence ir zāles, kas satur aktīvo vielu dimetilfumarātu. Dimetilfumarāts iedarbojas uz imūnsistēmas (ķermeņa dabīgās aizsargsistēmas) šūnām. Tas maina imūnsistēmas darbību un samazina psoriāzi izraisošo vielu veidošanos.

##### **Kādam nolūkam Skilarence lieto**

Skilarence tabletes lieto, lai ārstētu mērenu vai smagu perēkļaino psoriāzi pieaugušajiem. Psoriāze ir slimība, kas izraisa sabiezinātus, iekaisušus, sarkanus laukumus uz ādas, kas bieži ir pārklāti ar sudrabainām zvīņām.

Reakciju uz Skilarence parasti var novērot jau 3. nedēļā un laika gaitā tā uzlabojas. Pieredze ar radniecīgām zālēm, kas satur dimetilfumarātu, uzrāda vismaz 24 mēnešus ilgu ārstēšanas ieguvumu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Skilarence lietošanas**

##### **Nelietojiet Skilarence šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dimetilfumarātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu
- ja Jums ir smagas kuņģa vai zarnu problēmas
- ja Jums ir smagas aknu vai nieru problēmas
- ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Skilarence lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

##### Uzraudzība

Skilarence lietošana var radīt Jums problēmas ar asinīm, aknām vai nierēm. Pirms ārstēšanas un pēc tam regulāri ārstēšanas laikā Jums veiks asins un urīna analīzes, lai pārlicinātos, ka Jums nerodas šīs komplikācijas un varat turpināt lietot šīs zāles. Atkarībā no šo asins un urīna analīžu rezultātiem Jūsu ārsts var samazināt Skilarence devu vai pārtraukt ārstēšanu.

### Infekcijas

Baltās asins šūnas palīdz Jūsu ķermenim cīnīties ar infekcijām. Skilarence var samazināt balto asins šūnu skaitu. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt infekcija. Simptomi var ietvert drudzi, sāpes, muskuļu sāpes, galvassāpes, ēstgribas zudumu un vispārēju nespēku. Ja Jums ir smaga infekcija pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Skilarence vai ārstēšanas laikā, ārsts var ieteikt nelietot Skilarence, līdz infekcija būs pārgājusi.

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai ir bijušas problēmas ar kuņģi vai zarnām. Ārsts sniegs padomu, kāda aprūpe Jums vajadzīga, ārstējoties ar Skilarence.

### **Bērni un pusaudži**

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam nedrīkst lietot šīs zāles, jo tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

### **Citas zāles un Skilarence**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- **dimetilfumarātu vai citus fumarātus.** Skilarence aktīvo sastāvdaļu, dimetilfumarātu, izmanto arī citās zālēs, piemēram, tabletēs, ziedēs un/vai peldēs. Jums jāizvairās lietot citas zāles, kas satur fumarātus, lai izvairītos no pārāk lielas devas ieņemšanas;
- **citas zāles, ko lieto psoriāzes ārstēšanai,** piemēram, metotreksātu, retinoīdus, psoralēnu un ciklosporīnu vai citus imūnsupresantus vai citostatiskus (zāles, kas ietekmē imūnsistēmu). Šo zāļu lietošana kopā ar Skilarence var palielināt blakusparādību risku uz Jūsu imūnsistēmu;
- **citas zāles, kas var ietekmēt nieru darbību,** piemēram, metotreksātu vai ciklosporīnu (lieto psoriāzes ārstēšanai), aminoglikozīdus (lieto infekciju ārstēšanai), diurētiskus (kas palielina urīna izvadi), nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (lieto pret sāpēm) vai litiju (lieto bipolārās slimības un depresijas ārstēšanai). Lietojot kopā ar Skilarence, šīs zāles var palielināt nieru blakusparādību risku.

Ja, lietojot Skilarence, ir smaga vai ilgstoša caureja, citas zāles var nedarboties tik labi, kā tām būtu jādarbojas. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir bijusi smaga caureja un Jūs bažījaties, ka citas zāles, ko lietojat, var nedarboties. Jo īpaši, ja lietojat zāles kontracepcijai (tabletes), to iedarbība var tikt vājināta un grūtniecības novēršanai Jums varētu būt jālieto citas barjeras metodes. Iepazīstieties ar norādījumiem izmantojamā kontracepcijas līdzekļa lietošanas instrukcijā.

Pastāstiet ārstam, ja Jums nepieciešama vakcinācija. Daži vakcīnu veidi (dzīvās vakcīnas) var izraisīt infekciju, ja tās lieto ārstēšanas laikā ar Skilarence. Ārsts var Jums dot padomu par labāko izvēli.

### **Skilarence un alkohols**

Ārstējoties ar Skilarence, izvairieties no stipru alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk nekā 50 ml alkohola, kas satur vairāk par 30 tilpuma procentiem alkohola), jo alkohols var mijiedarboties ar šīm zālēm. Tas var izraisīt kuņģa un zarnu trakta problēmas.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nelietojiet Skilarence, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo Skilarence var kaitēt Jūsu bērnam. Lietojiet efektīvas kontracepcijas metodes, lai izvairītos no grūtniecības, kamēr ārstējaties ar Skilarence (skatīt arī "Citas zāles un Skilarence" iepriekš). Nebarojiet bērnu ar krūti, ārstējoties ar Skilarence.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Skilarence var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Skilarence lietošanas Jums var būt reibonis vai nogurums. Ja jūtat ietekmi, esiet uzmanīgi, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

### Skilarence satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### Skilarence satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Skilarence

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Deva

Ārsts sāks ārstēšanu ar zemu devu (lietojot 30 mg Skilarence tabletes). Tas palīdz samazināt kuņģa problēmas un citas blakusparādības. Jūsu deva tiks palielināta katru nedēļu, kā parādīts tabulā tālāk (pārejot uz 120 mg Skilarence tabletēm, sākot ar 4. nedēļu).

Ārstēšanas nedēļa	Tabletes stiprums	Cik tablešu jālieto dienā			Tablešu skaits dienā	Kopējā dienas deva
		Brokastīs	Pusdienās	Vakariņās		
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

Kad sāksiet lietot Skilarence, ārsts pārbaudīs, cik labi Jūsu stāvoklis uzlabojas, un uzmanīs blakusparādības. Ja Jums būs smagas blakusparādības pēc devas palielināšanas, ārsts var ieteikt uz laiku atgriezties pie pēdējās devas. Ja blakusparādības neradīs raizes, deva tiks palielināta, līdz Jūsu stāvoklis tiks labi pārvaldīts. Jums var nebūt vajadzīga maksimālā deva 720 mg dienā. Kad Jūsu stāvoklis būs pietiekami uzlabojies, ārsts apsvērs, kā pakāpeniski samazināt Skilarence dienas devu, kas nepieciešama, lai uzturētu uzlabojumu.

### Lietošanas veids

Norijiet Skilarence tabletes veselas ar šķidrumu. Lietojiet tabletes maltītes laikā vai tūlīt pēc maltītes. Tabletes nedrīkst sadrupināt, sadalīt, izšķīdināt vai sakošļāt, jo tām ir īpašs pārklājums, kas palīdz novērst kuņģa kairinājumu.

### Ja esat lietojis Skilarence vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis pārāk daudz Skilarence tablešu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Ja esat aizmirsis lietot Skilarence

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Lietojiet nākamo devu parastajā laikā un turpiniet lietot zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai tieši tā, kā esat vienojies ar ārstu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām, piemēram, sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums), caureja, kuņģa problēmas un nelabums parasti uzlabojas, turpinot ārstēšanu.

Vissmagākās blakusparādības, kas var rasties no Skilarence, ir alergiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas, nieru mazspēja vai nieru slimība, ko dēvē par Fankoni sindromu, kā arī smaga smadzeņu infekcija, ko dēvē par progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju (PML). Nav zināms, cik bieži tās parādās. Simptomus skatīt tālāk.

Alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas

Alerģiskās vai paaugstinātas jutības reakcijas ir retas, bet var būt ļoti nopietnas. Sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums) ir ļoti bieža blakusparādība, kas var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. Taču, ja ja novērojat pietvīkumu un vēl kādu no turpmākajām pazīmēm:

- sācošu, apgrūtinātu elpošanu vai elpas trūkumu;
- sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkumu,

pārtrauciet lietot Skilarence un nekavējoties zvaniet ārstam.

Par PML dēvēta smadzeņu infekcija

Progresējošā multifokālā leikoencefalopātija (PML) ir reta, bet smaga smadzeņu infekcija, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi. Ja novērojat jaunu vai pieaugošu nespēku vienā ķermeņa pusē, neveiklumu, redzes traucējumus, izmaiņas domāšanā vai atmiņā, apjukumu vai personības izmaiņas, kas ilgst vairākas dienas, pārtrauciet lietot Skilarence un nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Fankoni sindroms

Fankoni sindroms ir rets, bet smags nieru darbības traucējums, ko var izraisīt Skilarence. Ja ievērojat palielinātu urīna izdalīšanos, pastiprinātas slāpes un lielāku šķidruma patēriņu nekā parasti, ja Jūsu muskuļi šķiet vājāki, Jums salūzt kāds kauls vai ir tikai sāpes un smeldze, nekavējoties pastāstiet to ārstam, lai varētu veikt sīkākus izmeklējumus.

Pastāstiet ārstam, ja Jums parādās kāda no šīm blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu – limfocītu – skaita samazināšanās (limfopēnija);
- visu balto asins šūnu skaita samazināšanās (leikopēnija);
- sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums);
- caureja;
- uzpūšanās, sāpes kuņģī vai kuņģa krampji;
- slikta dūša (nelabums).

Biežas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- visu balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- īpašu balto asins šūnu – eozinofilu – skaita palielināšanās;
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (lieto aknu veselības pārbaudei);
- nelabums;
- aizcietējums;
- gāzes (flatulence), diskomforts kuņģī, gremošanas traucējumi;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- noguruma sajūta;
- vājums;
- karstuma sajūta;
- neparastas sajūtas uz ādas, piemēram, nieze, dedzināšana, dzelšana, kutēšana vai tirpšana;
- sārti vai sarkani plankumi uz ādas (eritēma).

Retākas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis;
- pārāk liels proteīna daudzums urīnā (proteīnūrija);
- paaugstināts kreatinīna līmenis serumā (viela asinīs, ko lieto nieru darbības mērīšanai).

Retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- alerģiska ādas reakcija.

Ļoti retas blakusparādības (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- akūta limfātiskā leukēmija (asins vēža veids);
- visu veidu asins šūnu skaita samazināšanās (pancitopēnija).

Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- jostas roze.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas kādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Skilarence**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Skilarence 120 mg satur**

- Aktīvā viela ir dimetilfumarāts. Viena tablete satur 120 mg dimetilfumarāta.
- Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, metakrilskābes-etilakrilāta kopolimērs (1:1), talks, trietilcitrāts, titāna dioksīds (E171), simetikons, indigokarmīns (E132) un nātrija hidroksīds.

### **Skilarence 120 mg ārējais izskats un iepakojums**

Skilarence 120 mg ir zila, apaļa tablete, diametrs aptuveni 11,6 mm.

Iepakojuma lielumi: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 un 400 zarnās šķīstošās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami. Tabletes ir iepakotas PVH/PVDH-alumīnija blisteros.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

**Italia**

Almirall SpA, Tel.: +39 02 346181

**Nederland**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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



**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.