

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skilarence 30 mg enterotabletter
Skilarence 120 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Skilarence 30 mg

Hver enterotablett inneholder 30 mg dimetylfumarat.

Skilarence 120 mg

Hver enterotablett inneholder 120 mg dimetylfumarat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Skilarence 30 mg

Hver enterotablett inneholder 34,2 mg laktose (som monohydrat).

Skilarence 120 mg

Hver enterotablett inneholder 136,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

Skilarence 30 mg

Hvit, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med en diameter på omtrent 6,8 mm.

Skilarence 120 mg

Blå, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med en diameter på omtrent 11,6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Skilarence er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk medisinsk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Skilarence er beregnet til bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring innen diagnostisering og behandling av psoriasis.

Dosering

For å bedre toleransen anbefales det å begynne behandlingen med en lav startdose med gradvis økning. I den første uken skal Skilarence 30 mg tas én gang daglig (1 tablett om kvelden). I den andre uken skal Skilarence 30 mg tas to ganger daglig (1 tablett om morgenen og 1 om kvelden). I den tredje uken skal Skilarence 30 mg tas tre ganger daglig (1 tablett om morgenen, 1 midt på dagen, og 1 om kvelden). Fra den fjerde uken skal behandlingen endres til bare 1 Skilarence 120 mg tablett om kvelden. Denne dosen økes deretter med 1 Skilarence 120 mg tablett per uke på ulike tider av døgnet i de neste 5 ukene, som vist i tabellen nedenfor. Maksimal tillatt daglig dose er 720 mg (3 x 2 tabletter Skilarence 120 mg).

Uke	Antall tabletter			Total daglig dose (mg) med dimetylfumarat
	Morgen	Midt på dagen	Kveld	
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

Hvis en bestemt dose ikke tolereres, kan den midlertidig reduseres til sist tolererte dose.

Hvis behandlingseffekt observeres før maksimaldosen er nådd, er det ikke nødvendig med ytterligere økning av dosen. Etter at en klinisk relevant forbedring av hudlesjoner er oppnådd, skal det vurderes en gradvis reduksjon av den daglige dosen av Skilarence til vedlikeholdsdosen som kreves hos den enkelte person.

Doseringsmodifikasjoner kan også være nødvendig ved observasjon av unormale laboratorieparametre (se pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Kliniske studier av Skilarence inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og over for å kunne avgjøre hvorvidt de responderer annerledes sammenlignet med pasienter under 65 år (se pkt. 5.2). Basert på farmakologien til dimetylfumarat, er et behov for justering av dosen hos eldre ikke forventet.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Skilarence er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk av Skilarence er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Skilarence er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruken av Skilarence er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Skilarence hos pediatriske pasienter under en alder på 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data for Skilarence hos pediatriske pasienter.

Administrasjonsmåte

Skilarence er til oral bruk. Skilarence-tablettene skal svelges hele med væske under eller rett etter et måltid.

Drasjeringen på enterotablettene er designet til å forhindre mageirritasjon. Derfor skal tablettene ikke knuses, deles, oppløses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlige gastrointestinale sykdommer.
- Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
- Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologi

Skilarence kan redusere antall leukocytter og lymfocytter (se pkt. 4.8). Det har ikke blitt undersøkt hos pasienter med underliggende lavt leukocyt- eller lymfocyttall.

Før behandling

Før oppstart av behandling med Skilarence, bør en ny fullstendig blodtelling (herunder differensialtelling og blodplater) være tilgjengelig. Behandlingen skal ikke initieres hvis leukopeni under $3,0 \times 10^9/l$, lymfopeni under $1,0 \times 10^9/l$ eller andre patologiske resultater identifiseres.

Under behandling

Under behandling skal en fullstendig blodtelling med differensialtelling utføres hver 3. måned. Det kreves tiltak ved følgende forhold:

Leukopeni: Hvis det blir funnet en markert nedgang i totalt antall leukocytter, bør situasjonen overvåkes nøye og behandling med Skilarence bør avbrytes ved nivåer under $3,0 \times 10^9/l$.

Lymfopeni: Hvis lymfocyttnivået faller under $1,0 \times 10^9/l$, men er $\geq 0,7 \times 10^9/l$, skal blodovervåkning utføres månedlig inntil nivåer returnerer til $1,0 \times 10^9/l$ eller høyere ved to påfølgende blodprøver, og fra dette tidspunktet kan overvåkingen igjen utføres hver 3. måned.

Hvis lymfocyttnivået faller under $0,7 \times 10^9/l$, må blodprøven gjentas, og hvis nivåene bekreftes å være under $0,7 \times 10^9$, må behandlingen stoppes umiddelbart.

Pasienter som utvikler lymfopeni, skal overvåkes etter å ha avsluttet behandlingen inntil lymfocyttnivået har gått tilbake til normalområdet (se pkt. 4.8).

Andre hematologiske sykdommer

Behandlingen skal avbrytes og det anbefales å utvise forsiktighet hvis andre patologiske resultater forekommer. I alle fall skal blodnivåene overvåkes inntil verdiene har gått tilbake til normalområdet.

Infeksjoner

Skilarence er en immunmodulator og kan påvirke hvordan immunsystemet reagerer på infeksjoner. For pasienter med eksisterende infeksjoner av klinisk relevans, skal legen avgjøre om behandling med Skilarence først skal initieres når infeksjonen er over. Hvis en pasient utvikler en infeksjon under behandlingen med Skilarence, skal en utsettelse av behandlingen vurderes, og fordelene og risikoene skal revurderes før behandlingen påbegynnes på nytt. Pasienter som mottar Skilarence skal instrueres til å rapportere symptomer på infeksjon til en lege.

Opportunistiske infeksjoner / progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Tilfeller av opportunistiske infeksjoner, spesielt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert med andre dimetylfumaratholdige legemidler (se pkt. 4.8). PML er en opportunistisk infeksjon forårsaket av John-Cunningham-virus (JCV) som kan være dødelig eller forårsake alvorlige funksjonshemninger. PML er sannsynligvis forårsaket av en kombinasjon av faktorer.

En tidligere infeksjon med JCV anses som en forutsetning for utvikling av PML. Risikofaktorer kan inkludere tidligere immunsuppressiv behandling og eksistensen av visse samtidige sykdommer (slik som autoimmune sykdommer eller ondartede hematologiske tilstander). Et modifisert eller svekket immunsystem, samt genetiske eller miljømessige faktorer kan også utgjøre risikofaktorer.

Vedvarende moderat eller alvorlig lymfopeni i løpet av behandling med dimetylfumarat anses også

som en risikofaktor for PML. Pasienter som utvikler lymfopeni skal overvåkes for tegn og symptomer på opportunistiske infeksjoner, spesielt symptomer som tyder på PML. Typiske symptomer assosiert med PML er mangfoldige, blir verre over dager til uker og inkluderer progressiv svakhet på én side av kroppen eller klumsethet i lemmene, synsforstyrrelse og endringer i tankegang, minne og orientering, noe som fører til forvirring og personlighetsforandringer. Hvis det mistenkes PML, skal behandlingen med Skilarence stoppes umiddelbart og ytterligere egnede nevrologiske og radiologiske undersøkelser gjennomføres.

Tidligere og samtidig behandling med immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger

Det finnes begrensede data tilgjengelig om effekten og sikkerheten til Skilarence hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger. Når pasienter bytter fra slike behandlinger til Skilarence, skal halveringstiden og virkemåten til den andre behandlingen vurderes for å unngå additive virkninger på immunsystemet.

Det finnes ingen tilgjengelige data om effekten og sikkerheten til Skilarence når det tas samtidig med andre immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger (se pkt. 4.5).

Eksisterende gastrointestinal sykdom

Skilarence har ikke blitt studert hos pasienter med eksisterende gastrointestinal sykdom. Skilarence er kontraindisert hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom (se pkt. 4.3). Gastrointestinal toleranse kan forbedres ved å følge dosetitreringsplanen ved oppstart av Skilarence-behandlingen og ved å ta Skilarence med mat (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nyrefunksjon

Siden eliminasjon via nyrene spiller en mindre rolle i Skilarences plasmaclearance, er det lite sannsynlig at nedsatt nyrefunksjon ville innvirke på de farmakokinetiske egenskapene, og det forventes derfor at en dosejustering ikke er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

I løpet av den placebokontrollerte, kliniske fase III-studien ble det ikke observert noen svekking av nyrefunksjon under behandling på tvers av behandlingsgruppene. Skilarence har imidlertid ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og noen tilfeller av nyretoksisitet har blitt rapportert under overvåkning etter markedsføring med fumarsyreestere. Dermed er Skilarence kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon (f.eks. kreatinin, blodureanitrogen og urinanalyse) skal sjekkes før behandlingsstart og hver 3. måned deretter. I tilfelle av en klinisk relevant endring i nyrefunksjon, spesielt i fravær av alternative forklaringer, bør dosereduksjon eller behandlingsseponering vurderes.

Fanconi-syndrom

Tidlig diagnostisering av Fanconi-syndrom og seponering av Skilarence-behandling er viktig for å forhindre start av nedsatt nyrefunksjon og osteomalasi, da syndromet vanligvis er reversibelt. De viktigste tegnene er: proteinuri, glukosuri (med normale blodsukkernivåer), hyperaminoaciduri og fosfaturi (mulig samtidig med hypofosfatemi). Progresjon kan involvere symptomer som polyuri, polydipsi og proksimal muskelsvakhet. I sjeldne tilfeller kan hypofosfatemisk osteomalasi med ikke-lokaliserte skjelettsmerter, forhøyet alkalisk fosfatase i serum og stressfrakturer oppstå. Det er viktig å merke seg at Fanconi-syndrom kan forekomme uten forhøyede kreatininnivåer eller lav glomerulær filtreringshastighet. I tilfelle uklare symptomer skal Fanconi-syndromet vurderes, og egnede undersøkelser må utføres.

Leverfunksjon

Skilarence har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Det anbefales å overvåke leverfunksjon (ASAT, ALAT, gamma-GT, AP) før behandlingsstart og hver 3. måned deretter, siden økning av leverenzymene har blitt observert hos enkelte pasienter i fase III-studien. Skulle det oppstå en klinisk relevant endring i leverparametrene, spesielt i fravær av

alternative forklaringer, bør dosereduksjon eller behandlingsseponering vurderes.

Rødme/flushing

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at de sannsynligvis vil oppleve rødme de første ukene de tar Skilarence (se pkt. 4.8).

Laktose

Skilarence inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Skilarence bør derfor brukes med forsiktighet i kombinasjon med annen systemisk psoriasisbehandling (f.eks. metotreksat, retinoider, psoralener, ciklosporin, immunsuppressiva eller cytostatika) (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av andre fumarsyrederivater under behandlingen med Skilarence bør unngås (topikale eller systemiske).

Samtidig behandling med nyretoksiske stoffer (f.eks. metotreksat, ciklosporin, aminoglykosider, diuretika, NSAID-er eller litium) kan øke potensialet for nyrebivirkninger (f.eks. proteinuri) hos pasienter som tar Skilarence.

I tilfelle av alvorlig eller langvarig diaré under behandling med Skilarence, kan absorpsjonen av andre legemidler påvirkes. Forsiktighet bør utvises når legemidler med en smal terapeutisk indeks som krever absorpsjon i tarmen skal foreskrives. Effekten til orale prevensjonsmidler kan være redusert, og bruken av et alternativt barriereprevensjonsmiddel anbefales for å forhindre mulig prevensjonssvikt (se forskrivningsinformasjon for oralt prevensjonsmiddel).

Inntak av store mengder sterke alkoholholdige drikkevarer (mer enn 30 vol. % alkohol) skal unngås, da dette kan føre til økt oppløsningshastighet for Skilarence og derfor kan øke frekvensen av gastrointestinale bivirkninger.

Vaksinering under behandling med Skilarence har ikke blitt studert. Immunsuppressjon er en risikofaktor for bruk av levende vaksiner. Risikoen ved vaksinering skal vurderes opp mot fordelene.

Det finnes ingen tegn på Skilarence-interaksjon med cytokrom P450 og de mest vanlige effluks- og opptakstransportørene, dermed forventes ingen interaksjoner med legemidler som metaboliseres eller transporteres av disse systemene (se pkt. 5.2)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Skilarence er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker egnet prevensjon. Hos pasienter som opplever diaré under Skilarence-behandling, kan effekten av orale prevensjonsmidler være redusert, og det kan være nødvendig med barrieremetoder for prevensjon i tillegg (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data på bruk av dimetylfumarat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Skilarence er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om dimetylfumarat/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte eller spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor er Skilarence kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen data for mennesker eller dyr på effekten av Skilarence på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjennomført noen studier av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Skilarence kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter administrering av Skilarence (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene observert med Skilarence i den kliniske fase III-studien (1102) hos psoriasispasienter var gastrointestinale hendelser (62,7 %), rødme (20,8 %) og lymfopeni (10 %). De fleste bivirkningene ble ansett for å være milde og førte ikke til seponering av studiebehandlingen. De eneste bivirkningene som førte til seponering av behandling for > 5 % av pasientene var gastrointestinale reaksjoner. For overvåkningsanbefalinger og klinisk håndtering av bivirkninger, se pkt. 4.4.

Bivirkningstabell

Følgende er en liste over bivirkninger som pasienter opplevde under behandling med Skilarence i løpet av den kliniske studien og med Fumaderm, et relatert legemiddel som inneholder dimetylfumarat samt andre fumarsyreestere.

Bivirkningsfrekvensen er definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpes zoster	Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfopeni Leukopeni Eosinofili Leukocytose Akutt lymfatisk leukemi* Irreversibel pancytopeni*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Svært sjeldne Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Parestesi Svimmelhet* Progressiv multifokal leukoencefalopati	Vanlige Vanlige Mindre vanlige Ikke kjent
Karsykdommer	Rødme/flushing	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominal distensjon Magesmerter Kvalme Oppkast Dyspepsi Forstoppelse Ubehag i magen Flatulens	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Vanlige

Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
	Følelse av svie i huden Kløe Allergisk hudreaksjon	Vanlige Vanlige Sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Proteinuri Nyresvikt Fanconi-syndrom*	Mindre vanlige Ikke kjent Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet Varmefølelse Asteni	Vanlige Vanlige Vanlige
Undersøkelser	Økte leverenzymmer Økt serumkreatinin	Vanlige Mindre vanlige

* Ytterligere bivirkninger rapportert med Fumaderm, et relatert legemiddel som inneholder dimetylfumarat samt andre fumarsyreestere.

**Bivirkninger som ble rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Gastrointestinale forstyrrelser

Data fra den kliniske fase III-studien samt fra litteratur viser at gastrointestinale sykdommer med dimetylfumaratholdige legemidler mest sannsynlig oppstår i løpet av de første 2 til 3 månedene etter at behandlingen er påbegynt. Ingen klar dosesammenheng og ingen risikofaktorer for forekomst av disse bivirkningene kunne identifiseres. Diaré var en vanlig bivirkning (36,9 %) blant pasienter som tok Skilarence, og dette førte til at legemidlet ble seponert hos omtrent 10 % av pasientene. Mer enn 9 % av disse diaréhendelsene var av mild til moderat alvorlighetsgrad (se pkt. 4.4).

Rødme/flushing

Basert på observasjoner i den kliniske fase III-studien samt litteraturdata oppstår rødme oftest i løpet av de første ukene av behandlingen og har en tendens til å reduseres over tid. I den kliniske studien opplevde totalt 20,8 % av pasientene som fikk Skilarence rødme som var mild i de fleste tilfellene (se pkt. 4.4). Publisert klinisk erfaring med dimetylfumaratholdige legemidler viser at individuelle episoder med rødme vanligvis begynner kort tid etter inntak av tablettene og opphører innen noen timer.

Hematologiske forandringer

Data fra den kliniske fase III-studien samt fra litteraturen viser at forandringer i hematologiske parametere mest sannsynlig forekommer i løpet av de første 3 månedene etter at behandlingen med dimetylfumarat er påbegynt. Spesielt var det i den kliniske studien en lett reduksjon i gjennomsnittlige lymfocyttnivåer som begynte mellom uke 3 og 5 og var maksimal innen uke 12, der omtrent en tredjedel av pasientene hadde lymfocytverdier under $1,0 \times 10^9/l$. Gjennomsnitt- og medianverdiene for lymfocytter forble innenfor normalområdet i løpet av den kliniske studien. Ved uke 16 (behandlingsslutt) var det ingen ytterligere reduksjon i lymfocytallene. Ved uke 16 av behandlingen ble det vist at 13/175 (7,4 %) av pasientene hadde lymfocyttnivåer $< 0,7 \times 10^9/l$. Blodprøvetaking for kliniske sikkerhetslaboratorietester ved oppfølgingsbesøkene ble kun utført i tilfelle uregelmessigheter ved forutgående besøk. I løpet av den behandlingsfrie oppfølgingen ble det observert lymfocyttnivåer på $< 0,7 \times 10^9/l$ hos 1/29 (3,5 %) pasienter ved 6 måneder og 0/28 (0 %) ved 12 måneder etter seponering av behandlingen. Ved 12 måneder etter seponering av behandlingen hadde 3/28 (10,7 %) pasienter lymfocytverdier under $1,0 \times 10^9/l$, og dette ville representere 3/279 (1,1 %) av pasientene som begynte på Skilarence.

For det totale leukocytallet ble en reduksjon vist ved uke 12 av behandlingen, det økte langsomt igjen ved uke 16 (behandlingsslutt), og 12 måneder etter seponering av behandlingen hadde alle pasienter verdier over $3,0 \times 10^9/l$.

En forbigående økning i gjennomsnittsverdier for eosinofiler ble observert så tidlig som uke 3, nådde maksimal verdi ved uke 5 og 8, og hadde returnert til baselineverdier ved uke 16.

For overvåkningsanbefalinger og klinisk håndtering av hematologiske bivirkninger, se pkt 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomatisk behandling er indisert ved overdosering. Ingen spesifikk motgift er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04AX07

Virkningsmekanisme

De antiinflammatoriske og immunmodulerende effektene av dimetylfumarat og dets metabolitt monometylfumarat er ikke fullt ut klarlagt, men antas hovedsakelig å være grunnet interaksjon med intracellulært redusert glutation i celler som er direkte involvert i patogenesen ved psoriasis. Denne interaksjonen med glutation fører til hemming av translokasjon inn i kjernen, og den transkripsjonelle aktiviteten til nukleær faktor kappalettkjede-enhancer av aktiverte B-celler (NF- κ B).

Den primære aktiviteten av dimetylfumarat og monometylfumarat anses å være immunmodulerende, noe som resulterer i en endring av T-hjelperceller (Th) fra Th1- og Th17-profil til en Th2-fenotype. Inflammatorisk cytokinproduksjon reduseres ved induksjon av proapoptotiske hendelser, hemming av keratinocyt-proliferasjon, redusert uttrykk av adhesjonsmolekyler og redusert inflammatorisk infiltrat i psoriasisplakk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Skilarence ble undersøkt i en dobbeltblindet, 3-armet fase III-studie (1102) med placebo og aktiv komparator kontroll med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis (studie 1102). I studien ble 704 pasienter randomisert til Skilarence, en aktiv komparator (Fumaderm, et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss 3 monoetylfumaratsalter) og placebo i et forhold på 2:2:1. Pasienter begynte behandling med tabletter med innhold 30 mg/dag dimetylfumarat eller placebo, og titrering opp til maksimalt 720 mg/dag i begge aktive behandlingsarmer som beskrevet i pkt. 4.2. Dersom behandlingseffekt ble observert før maksimaldosen på dimetylfumarat 720 mg/dag var nådd, var det unødvendig med en ytterligere økning av dosen, og dosen skulle reduseres jevnt til en individuell vedlikeholdsdose. Ved individuell intolerabilitet ved økt dosering i løpet av uke 4 til 16, skulle pasienten gå tilbake til den siste tolererte dosen tatt siden start av uke 4, og som skulle opprettholdes inntil slutten av behandlingsperioden (uke 16). Pasientene mottok behandling i opp til 16 uker og oppfølgingsbesøk var planlagt for opp til 12 måneder etter avsluttet behandling.

Det var god balanse i demografiske og baselineparametre mellom behandlingsgruppene. Av de 699 pasientene var de fleste var kaukasiere (99 %) og menn (65 %), og gjennomsnittsalderen var 44 år. De fleste pasientene (91 %) var < 65 år. De fleste pasientene hadde moderat psoriasis basert på PASI-skår for psoriasisområde og alvorlighetsgrad (Psoriasis Area and Severity Index) og PGAI-skår for legens totalvurdering (Physician's Global Assessment) ved baseline: gjennomsnittlig PASI-skår ved baseline var 16,35 og 60 % av pasientene ble scoret som moderat på PGA. Flertallet av pasientene rapporterte en "svært høy" eller "ekstremt høy" påvirkning av psoriasis på sitt liv basert på Dermatologisk livskvalitetsindeks (DLQI), med en gjennomsnittlig DLQI-skår på 11,5.

Etter 16 ukers behandling ble Skilarence funnet å være bedre enn placebo ($p < 0,0001$) basert på PASI

75 og PGA-skår på helet eller nesten tilhelet, og ikke dårligere (ved bruk av en non-inferioritymargin på 15 %) enn den aktive komparatoren ($p < 0,0003$) basert på PASI 75.

Oppsummering av klinisk effekt etter 16 ukers behandling i studie 1102

Vurdering	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Superiority testing kontra placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-verdi	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tosidig 99,24 % KI	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
PGA-skår helet eller nesten helet, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-verdi	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Tosidig 99,24% KI	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267	Fumaderm N=273	
Non-inferiority av Skilarence kontra Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	110 (40,3)	
p-verdi		0,0003 ^b	
Ensidig 97,5 % gjentatt KI (nedre grense)		-11,6 ^b	
PGA-skår helet eller nesten helet n (%)	88 (33,0)	102 (37,4)	
p-verdi		0,0007 ^b	
Ensidig 97,5 % gjentatt KI (nedre grense)		13,0 ^b	

Fumaderm = Aktiv komparator = et kombinasjonspreparat med samme innhold av dimetylfumarat pluss 3 monoetylfumaratsalter; n = antall pasienter med tilgjengelige data; N = antall pasienter i populasjon; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; ^a Overlegenhet for Skilarence kontra placebo med en differanse på 22,2 % for PASI 75 og 20,0 % for PGA-skår helet eller nesten helet, overlegenhet av Fumaderm kontra placebo med en differanse på 25,0 % for PASI og 24,4 % for PGA-skår helet eller nesten helet. ^bNon-inferiority av Skilarence kontra Fumaderm med en differanse på -2,8 % for PASI 75 og -4,4 % for PGA-skår helet eller nesten helet.

Det var en trend i effektendepunktet PASI-skår gjennomsnittlig -% endring fra baseline, som indikerte begynnelsen av klinisk respons på Skilarence så tidlig som uke 3 (-11,8 %) som ble statistisk signifikant sammenlignet med placebo innen uke 8 (-30,9 %). Ytterligere forbedring ble sett innen uke 16 (-50,8 %).

Fordelene ved behandling med Skilarence ble også støttet av pasientenes selvopplevde forbedringer i livskvaliteten. I uke 16 hadde pasienter som ble behandlet med Skilarence en lavere gjennomsnittlig DLQI sammenlignet med placebo (5,4 kontra 8,8).

Tilbakefall (definert som forverring på >125 % av baseline PASI-verdi) ble vurdert etter 2 måneder uten behandling og viste seg å ikke være et klinisk problem med fumarsyreestere, da det ble dokumentert hos svært få pasienter (Skilarence 1,1 % og aktiv komparator 2,2 %, sammenlignet med 9,3 % i placebogruppen).

Langsiktige effektdata er for tiden ikke tilgjengelige for Skilarence, men i farmakokinetiske og kliniske studier viste systemisk eksponering, effekt og sikkerhet seg å være sammenlignbare for Skilarence og den aktive komparatoren som inneholder dimetylfumarat. Dermed er det rimelig å forvente at langsiktig effekt også er sammenlignbar for Skilarence og dimetylfumaratholdige legemidler. Opprettholdelse av langsiktig effekt har blitt godt beskrevet for andre dimetylfumaratholdige legemidler, og derfor kan det forventes at behandlingsfordelene som ses med Skilarence ved uke 16, opprettholdes hos pasienter som behandles på lang sikt, i minst 24 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Skilarence i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved denne indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon påvises ikke dimetylfumarat i plasma fordi det raskt hydrolyseres av esteraser til sin aktive metabolitt monometylfumarat. Etter oral administrering av en enkelt tablett Skilarence på 120 mg til friske forsøkspersoner, nådde monometylfumarat maksimal plasmakonsentrasjoner på rundt 1325 ng/ml og 1311 ng/ml etter henholdsvis faste og matinntak. Når Skilarence tas sammen med mat forsinkes t_{max} for monometylfumarat fra 3,5 til 9,0 timer.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen av monometylfumarat er omkring 50 %. Dimetylfumarat viser ikke noen bindingsaffinitet til serumproteiner som ytterligere kan bidra til dets hurtige eliminasjon fra sirkulasjonen.

Biotransformasjon

Biotransformasjonen av dimetylfumarat involverer ikke cytokrom P450-isoenzymer. *In vitro*-studier har vist at monometylfumarat ved terapeutisk dose ikke hemmer eller inducerer noen av cytokrom P450-enzymene, den er ikke et substrat eller hemmer av P-glykoprotein og er ikke en hemmer av de mest vanlige effluks- og opptakstransportørene. *In vitro*-studier har vist at dimetylfumarat ved en terapeutisk dose ikke hemmer CYP3A4/5 og BCRP og er en svak P-glykoproteininibitor.

In vitro-studier har vist at hydrolyse av dimetylfumarat til monometylfumarat skjer raskt ved pH 8 (pH i tyntarmen), men ikke ved pH 1 (pH i magesekken). En del av det totale dimetylfumaratet blir hydrolysert av esteraser og tyntarmens alkaliske miljø, mens resten kommer inn i portveneblodet. Videre studier har vist at dimetylfumarat (og i mindre grad monometylfumarat) reagerer delvis med redusert glutation som danner en glutationforbindelse. Disse forbindelsene ble påvist i dyrestudier i tarmslimhinner hos rotter og i mindre grad i portveneblod. Ukonjugert dimetylfumarat kan imidlertid ikke påvises i plasma hos dyr eller psoriasispasienter etter oral administrering. Derimot kan ukonjugert monometylfumarat påvises i plasma. Videre metabolisme skjer ved oksideringen via trikarboksylsyresyklusen, som danner karbondioksid og vann.

Eliminasjon

Utånding av CO₂ som følge av monometylfumaratets metabolisme er den primære eliminasjonsveien. Bare små mengder intakt monometylfumarat skiller ut gjennom urin eller avføring. Den delen av dimetylfumaratet som reagerer med glutation, med dannelse av en glutationforbindelse, metaboliseres videre til merkaptopurinsyre, som utskilles i urinen.

Den tilsynelatende terminale eliminasjonshalveringstiden for monometylfumaratet er omtrent 2 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Til tross for høy variasjon mellom pasienter, var eksponeringen målt som AUC og C_{max}, generelt doseproporsjonal etter administrering av enkeltdoser på 4 x 30 mg dimetylfumarat tabletter (total dose på 120 mg) og 2 x 120 mg dimetylfumarat tabletter (total dose på 240 mg).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Men fordi eliminasjon via nyrene spiller en mindre rolle for totalclearance fra plasma, er det usannsynlig at nedsatt nyrefunksjon kan påvirke de farmakokinetiske egenskapene til Skilarence (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Men ettersom dimetylfumarat metaboliseres av esteraser og det alkaliske miljøet i tyntarmen uten at cytokrom P450

er involvert, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon påvirker eksponering (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsfarmakologi- og gentoksisitetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker.

Toksikologi

Nyrene ble identifisert som et viktig målorgan for toksisitet i prekliniske studier. Nyrefunn hos hunder omfattet minimal til moderat tubulær hypertrofi, økt forekomst og alvorlighetsgrad av tubulær vakuolisering og minimal til liten degenerering av nyretubuli, og dette ble ansett som toksikologisk relevant. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, no-observed adverse-effect-level) etter 3 måneders behandling var 30 mg/kg/dag, noe som tilsvarer 2,9 ganger og 9,5 ganger human systemisk eksponering ved høyeste anbefalte dose (720 mg/dag), for henholdsvis AUC- og C_{max}-verdier.

Reproduksjonstoksitet

Ingen studier av fertilitet eller pre- og postnatal utvikling er blitt utført med Skilarence.

Det var ingen effekt på fostervekt eller misdannelser som kunne knyttes til maternelt inntak av dimetylfumarat under studien av embryoføtal utvikling hos rotter. Imidlertid var det en økning i antall fostre med avvikene "ekstra leverlapp" og "unormal hoftekamjustering" med maternelt toksiske doser. NOAEL for maternell og embryoføtal toksisitet var 40 mg/kg/dag, som tilsvarer 0,2 ganger og 2,0 ganger human systemisk eksponering ved høyeste anbefalte dose (720 mg/dag), for henholdsvis AUC- og C_{max}-verdier.

Det er vist at dimetylfumarat passerer placentamembranen til føtalt blod hos rotter.

Karsinogenisitet

Ingen karsinogenisitetsstudier er utført for Skilarence. Basert på tilgjengelige data som indikerer at fumarsyreestere kan aktivere cellulære mekanismer relatert til utvikling av nyretumorer, kan en potensiell tumorigen aktivitet av eksogent administrert dimetylfumarat på nyrene ikke utelukkes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Skilarence 30 mg og Skilarence 120 mg

Kjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Skilarence 30 mg

Drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Talkum

Trietylsitrat

Titandioksid (E171)

Simetikon

Skilarence 120 mg

Drasjering:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Talkum

Trietylsitrat
Titandioksid (E171)
Simetikon
Indigokarmin (E132)
Natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Skilarence 30 mg

42, 70 og 210 enterotabletter i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.

Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 enterotabletter i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- ### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Skilarence i hver medlemsstat må innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) komme til enighet med den nasjonale kompetente myndigheten, om innholdet i og formatet til utdanningsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet.

Målene med utdanningsprogrammet er å informere helsepersonell om risikoen for alvorlige infeksjoner, hovedsakelig opportunistiske infeksjoner, slik som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), og å gi veiledning i overvåkingen av uregelmessigheter relater til lymfocyt- og leukocyttnivåer.

MAH skal sikre at i hver medlemsstat der Skilarence markedsføres, har helsepersonell som forventes å foreskrive og dispensere Skilarence, tilgang til følgende utdanningspakke.

- **Veiledningen for helsepersonell** skal inneholde følgende viktige elementer:
 - Relevant informasjon om PML (dvs. alvorlighetsgrad, grad, hyppighet, inkubasjonstid, reverserbarhet av aktuelle bivirkninger)
 - Informasjon om populasjon som har høyere risiko for PML
 - Informasjon om hvordan man minimerer risikoen for PML gjennom tilstrekkelig overvåkning og administrasjon, inkludert laboratorieovervåkning av lymfocytter og leukocytter før og i løpet av behandlingen, samt kriterier for seponering av behandlingen
 - Viktig informasjon å videreformidle ved veiledning av pasienter

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG – SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 30 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg dimetylfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

42 enterotabletter
70 enterotabletter
210 enterotabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tabletten skal ikke knuses, deles, oppløses eller tygges.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Skilarence 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING – SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skilarence 30 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG – SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Skilarence 120 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 120 mg dimetylfumarat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

40 enterotabletter
70 enterotabletter
90 enterotabletter
100 enterotabletter
120 enterotabletter
180 enterotabletter
200 enterotabletter
240 enterotabletter
300 enterotabletter
360 enterotabletter
400 enterotabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Tabletten skal ikke knuses, deles, oppløses eller tygges.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Skilarence 120 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING – SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skilarence 120 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Skilarence 30 mg enterotabletter dimetylfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Skilarence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Skilarence
3. Hvordan du bruker Skilarence
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Skilarence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Skilarence er og hva det brukes mot

Hva Skilarence er

Skilarence er et legemiddel som inneholder virkestoffet dimetylfumarat. Dimetylfumarat virker på cellene til immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Det endrer aktiviteten til immunsystemet og reduserer produksjonen av stoffer som bidrar til dannelsen av psoriasis.

Hva Skilarence brukes mot

Skilarence tabletter brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Psoriasis er en sykdom som forårsaker fortykkede, betente, røde områder på huden, ofte dekket av sølvfargede skjell.

Respons på Skilarence kan vanligvis ses så tidlig som uke 3 og bedres over tid. Erfaring med beslektede legemidler som inneholder dimetylfumarat viser behandlingsnytte i minst opptil 24 måneder.

2. Hva du må vite før du bruker Skilarence

Bruk ikke Skilarence

- dersom du er allergisk overfor dimetylfumarat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har alvorlige problemer med magen eller tarmene
- dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- dersom du er gravid eller ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Skilarence.

Overvåkning

Skilarence kan forårsake problemer med blod, lever eller nyrer. Du må ta blod- og urinprøver før behandling og deretter regelmessig i løpet av behandlingen for sikre at du ikke får disse komplikasjonene og kan fortsette å ta dette legemidlet. Avhengig av resultatene av disse blod- og

urinprøvene kan legen redusere dosen av Skilarence eller avbryte behandlingen.

Infeksjoner

Hvite blodceller hjelper kroppen å bekjempe infeksjoner. Skilarence kan redusere antallet hvite blodlegemer. Rådfør deg med legen hvis du tror at du kan ha en infeksjon. Symptomer inkluderer feber, smerter, muskelverk, hodepine, tap av appetitt og en generell svakhetsfølelse. Hvis du har en alvorlig infeksjon, enten før du begynner behandlingen med Skilarence eller under behandlingen, kan legen anbefale at du ikke tar Skilarence før infeksjonen har opphørt.

Gastrointestinale sykdommer

Rådfør deg med legen din hvis du har eller har hatt problemer med magen eller tarmene. Legen vil gi deg råd om hvilke forsiktighetsregler du må ta under behandling med Skilarence.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år bør ikke ta dette legemidlet, da det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Skilarence

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg særlig med legen din dersom du bruker følgende:

- **Dimetylfumarat eller andre fumarater.** Dimetylfumarat, virkestoffet i Skilarence, brukes også i andre legemidler slik som tablett, salver og badeprodukter. Du må unngå å bruke andre produkter som inneholder fumarater for å forhindre at du tar for mye.
- **Andre legemidler som brukes til behandling av psoriasis,** som metotreksat, retinoider, psoralener, ciklosporin eller andre immunsuppressiva eller cytostatika (legemidler som påvirker immunsystemet). Bruk av disse legemidlene sammen med Skilarence kan øke risikoen for bivirkninger på ditt immunsystem.
- **Andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen,** slik som metotreksat eller ciklosporin (brukes til å behandle psoriasis), aminoglykosider (brukes til å behandle infeksjoner), diuretika (som øker urinmengden), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (brukes til å behandle smerte) eller litium (brukes mot bipolar sykdom og depresjon). Disse legemidlene kan når de tas sammen med Skilarence øke risikoen for bivirkninger på nyrene.

Andre legemidler virker kanskje ikke så bra som de bør hvis du får alvorlig eller langvarig diaré med Skilarence. Rådfør deg med legen dersom du har kraftig diaré, og er bekymret for at andre legemidler du tar kanskje ikke virker. Spesielt hvis du tar et prevensjonsmiddel (p-piller) kan virkningen reduseres, og du må kanskje bruke andre barrieremetoder for å forhindre graviditet. Se anvisningene i pakningsvedlegget til prevensjonsmidlet du tar.

Rådfør deg med legen hvis du trenger en vaksinasjon. Visse typer vaksiner (levende vaksiner) kan forårsake infeksjon hvis de brukes under behandling med Skilarence. Legen kan gi deg råd om hva som er best.

Inntak av Skilarence sammen med alkohol

Unngå sterke alkoholholdige drikkevarer (mer enn 50 ml brennevin som inneholder mer enn 30 vol. % alkohol) under behandling med Skilarence, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan forårsake mage- og tarmproblemer.

Graviditet og amming

Bruk ikke Skilarence dersom du er gravid eller prøver å bli gravid, da Skilarence kan skade fosteret. Bruk effektive prevensjonsmetoder for å unngå å bli gravid under behandling med Skilarence (se også "Andre legemidler og Skilarence" ovenfor). Unngå amming under behandling med Skilarence.

Kjøring og bruk av maskiner

Skilarence kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan hende at du føler deg svimmel eller trett etter å ha tatt Skilarence. Hvis du påvirkes, vær forsiktig når du kjører eller bruker maskiner.

Skilarence inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Skilarence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Skilarence

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dose

Legen vil begynne behandlingen med en lav dose (ved bruk av 30 mg Skilarence-tabletter). Dette bidrar til å redusere mageproblemer og andre bivirkninger. Din dose vil bli økt hver uke som vist i tabellen nedenfor (ved å bytte til 120 mg Skilarence-tabletter fra og med uke 4).

Behandlingsuke	Tablettstyrke	Hvor mange tabletter som skal tas i løpet av dagen			Antall tabletter per dag	Total daglig dose
		Frokost	Lunsj	Kvelds mat		
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

Legen vil kontrollere hvor mye din tilstand bedres etter at du begynner å ta Skilarence og vil kontrollere for bivirkninger. Hvis du får alvorlige bivirkninger etter en doseøkning, kan legen anbefale at du midlertidig går tilbake til forrige dose. Hvis bivirkningene ikke er plagsomme, vil dosen bli økt inntil tilstanden er godt kontrollert. Du trenger kanskje ikke den maksimale dosen på 720 mg per dag. Etter at tilstanden din har bedret seg tilstrekkelig, vil legen vurdere hvordan den daglige dosen av Skilarence skal reduseres gradvis til det du trenger for å opprettholde bedringen.

Bruksmåte

Svelg Skilarence-tabletter hele med væske. Ta tablettene under eller umiddelbart etter et måltid. Ikke knus, del, oppløs eller tygg tablettene, da de har et spesielt belegg som bidrar til å unngå irritasjon av magen.

Dersom du tar for mye av Skilarence

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du tror du har tatt for mange Skilarence-tabletter.

Dersom du har glemt å ta Skilarence

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose ved vanlig tid og fortsett å ta legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som avtalt med legen din. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene, slik som rødhet i ansiktet eller på kroppen (flushing), diaré, mageproblemer og kvalme, bedres vanligvis når du fortsetter behandlingen.

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme med Skilarence er allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner, nyresvikt eller en nyresykdom som kalles Fanconi-syndrom eller en alvorlig hjerneinfeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Det er ikke kjent hvor ofte de forekommer. For symptomer, se nedenfor.

Allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner er sjeldne, men kan være svært alvorlige.

Rødhet i ansiktet eller på kroppen (rødme) er en svært vanlig bivirkning som berører mer enn 1 av 10 personer. Men hvis du blir rød og får noen av de følgende tegnene:

- hvesing, pustevansker eller kortpustethet
- hevelse i ansiktet, på leppene, i munnen eller på tungen

skal du straks slutte å ta Skilarence og kontakte lege umiddelbart.

Hjerneinfeksjon kalt PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon som kan føre til alvorlig funksjonshemming eller dødsfall. Hvis du merker ny eller forverring av svakhet på én side av kroppen, klumsethet, synsforandringer, forandring av tankegang eller minne, forvirring eller personlighetsforandringer som varer i flere dager, slutt å ta Skilarence og rådfør deg med legen umiddelbart.

Fanconi-syndrom

Fanconi-syndrom er en sjelden, men alvorlig nyresykdom som kan forekomme med Skilarence. Hvis du merker at du urinerer mer, er tørstere og drikker mer enn normalt, musklene kjennes svakere, du brekker et bein eller bare har ubehag og smerter, rådfør deg med legen så snart som mulig, slik at dette kan undersøkes ytterligere.

Rådfør deg med lege hvis du får noen av de følgende bivirkningene.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall av hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni)
- redusert antall av alle hvite blodceller (leukopeni)
- rødhet i ansiktet eller på kroppen (flushing)
- diaré
- oppblåst mage, magesmerter eller -kramper
- kvalme

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økt antall av alle hvite blodceller (leukocytose)
- økt antall av spesifikke hvite blodceller som kalles eosinofiler
- økning av visse enzymer i blodet (som brukes til å kontrollere tilstanden på leveren)
- oppkast
- forstoppelse
- tarmgass (flatulens), magebesvær, fordøyelsesbesvær
- nedsatt appetitt
- hodepine
- tretthetsfølelse
- svakhet
- varmfølelse
- unormale fornemmelser i huden, som kløe, svie, stikking eller kribling
- rosa eller røde flekker på huden (erytem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- svimmelhet
- for mye protein i urinen (proteinuri)
- økning i serumkreatinin (et stoff i blodet som brukes til å måle hvor bra nyrene dine fungerer)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- allergisk hudreaksjon

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt lymfatisk leukemi (en type blodkreft)
- redusert antall av alle typer blodceller (pancytopeni)

Ukjent frekvens (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- herpes zoster (helvetesild)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Skilarence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Skilarence 30 mg

- Virkestoff er dimetylfumarat. En tablett inneholder 30 mg dimetylfumarat.
- Andre innholdsstoffer er: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat,

metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), talkum, trietylцитрат, titandioksid (E171) og simetikon.

Hvordan Skilarence 30 mg ser ut og innholdet i pakningen

Skilarence 30 mg er en hvit, rund tablett med en diameter på omtrent 6,8 mm.

Skilarence 30 mg er tilgjengelig i pakninger på 42, 70 og 210 enterotabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Tablettene er pakket i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spania

Tlf. +34 93 291 30 00

Tilvirker

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctr. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 ApS, Tel: +45 70 25 75 75

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon for pasienten

Skilarence 120 mg enterotabletter dimetylfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Skilarence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Skilarence
3. Hvordan du bruker Skilarence
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Skilarence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Skilarence er og hva det brukes mot

Hva Skilarence er

Skilarence er et legemiddel som inneholder virkestoffet dimetylfumarat. Dimetylfumarat virker på cellene til immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Det endrer aktiviteten til immunsystemet og reduserer produksjonen av stoffer som bidrar til dannelsen av psoriasis.

Hva Skilarence brukes mot

Skilarence tabletter brukes til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Psoriasis er en sykdom som forårsaker fortykkede, betente, røde områder på huden, ofte dekket av sølvfargede skjell.

Respons på Skilarence kan vanligvis ses så tidlig som uke 3 og bedres over tid. Erfaring med beslektede legemidler som inneholder dimetylfumarat viser behandlingsnytte i minst opptil 24 måneder.

2. Hva du må vite før du bruker Skilarence

Bruk ikke Skilarence

- dersom du er allergisk overfor dimetylfumarat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du har alvorlige problemer med magen eller tarmene
- dersom du har alvorlige lever- eller nyreproblemer
- dersom du er gravid eller ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Skilarence.

Overvåkning

Skilarence kan forårsake problemer med blod, lever eller nyrer. Du må ta blod- og urinprøver før behandling og deretter regelmessig i løpet av behandlingen for sikre at du ikke får disse komplikasjonene og kan fortsette å ta dette legemidlet. Avhengig av resultatene av disse blod- og

urinprøvene kan legen redusere dosen av Skilarence eller avbryte behandlingen.

Infeksjoner

Hvite blodceller hjelper kroppen til å bekjempe infeksjoner. Skilarence kan redusere antallet hvite blodlegemer. Rådfør deg med legen hvis du tror at du kan ha en infeksjon. Symptomer inkluderer feber, smerter, muskelverk, hodepine, tap appetitt og en generell svakhetsfølelse. Hvis du har en alvorlig infeksjon, enten før du begynner behandlingen med Skilarence eller under behandlingen, kan legen anbefale at du ikke tar Skilarence før infeksjonen har opphørt.

Gastrointestinale sykdommer

Rådfør deg med legen din hvis du har eller har hatt problemer med magen eller tarmene. Legen vil gi deg råd om hvilke forsiktighetsregler du må ta under behandling med Skilarence.

Barn og ungdom

Barn og ungdom under 18 år bør ikke ta dette legemidlet, da det ikke har blitt studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Skilarence

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg særlig med legen din dersom du bruker følgende:

- **Dimetylfumarat eller andre fumarater.** Dimetylfumarat, virkestoffet i Skilarence, brukes også i andre legemidler slik som tablett, salver og badeprodukter. Du må unngå å bruke andre produkter som inneholder fumarater for å forhindre at du tar for mye.
- **Andre legemidler som brukes til behandling av psoriasis,** som metotreksat, retinoider, psoralener, ciklosporin eller andre immunsuppressiva eller cytostatika (legemidler som påvirker immunsystemet). Bruk av disse legemidlene sammen med Skilarence kan øke risikoen for bivirkninger på ditt immunsystem.
- **Andre legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen,** slik som metotreksat eller ciklosporin (brukes til å behandle psoriasis), aminoglykosider (brukes til å behandle infeksjoner), diuretika (som øker urinmengden), ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (brukes til å behandle smerte) eller litium (brukes mot bipolar sykdom og depresjon). Disse legemidlene kan når de tas sammen med Skilarence øke risikoen for bivirkninger på nyrene.

Andre legemidler virker kanskje ikke så bra som de bør hvis du får alvorlig eller langvarig diaré med Skilarence. Rådfør deg med legen dersom du har kraftig diaré, og er bekymret for at andre legemidler du tar kanskje ikke virker. Spesielt hvis du tar et prevensjonsmiddel (p-piller) kan virkningen reduseres, og du må kanskje bruke andre barrieremetoder for å forhindre graviditet. Se anvisningene i pakningsvedlegget til prevensjonsmidlet du tar.

Rådfør deg med legen hvis du trenger en vaksinasjon. Visse typer vaksiner (levende vaksiner) kan forårsake infeksjon hvis de brukes under behandling med Skilarence. Legen kan gi deg råd om hva som er best.

Inntak av Skilarence sammen med alkohol

Unngå sterke alkoholholdige drikkevarer (mer enn 50 ml brennevin som inneholder mer enn 30 vol. % alkohol) under behandling med Skilarence, da alkohol kan påvirke dette legemidlet. Dette kan forårsake mage- og tarmproblemer.

Graviditet og amming

Bruk ikke Skilarence dersom du er gravid eller prøver å bli gravid, da Skilarence kan skade fosteret. Bruk effektive prevensjonsmetoder for å unngå å bli gravid under behandling med Skilarence (se også "Andre legemidler og Skilarence" ovenfor). Unngå amming under behandling med Skilarence.

Kjøring og bruk av maskiner

Skilarence kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan hende at du føler deg svimmel eller trett etter å ha tatt Skilarence. Hvis du påvirkes, vær forsiktig når du kjører eller bruker maskiner.

Skilarence inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Skilarence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Skilarence

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dose

Legen vil begynne behandlingen med en lav dose (ved bruk av 30 mg Skilarence-tabletter). Dette bidrar til å redusere mageproblemer og andre bivirkninger. Din dose vil bli økt hver uke som vist i tabellen nedenfor (ved å bytte til 120 mg Skilarence-tabletter fra og med uke 4).

Behandlingsuke	Tablettstyrke	Hvor mange tabletter som skal tas i løpet av dagen			Antall tabletter per dag	Total dagligdose
		Frokost	Lunsj	Kveldsmat		
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

Legen vil kontrollere hvor mye din tilstand bedres etter at du begynner å ta Skilarence og vil kontrollere for bivirkninger. Hvis du får alvorlige bivirkninger etter en doseøkning, kan legen anbefale at du midlertidig går tilbake til forrige dose. Hvis bivirkningene ikke er plagsomme, vil dosen bli økt inntil tilstanden er godt kontrollert. Du trenger kanskje ikke den maksimale dosen på 720 mg per dag. Etter at tilstanden din har bedret seg tilstrekkelig, vil legen vurdere hvordan den daglige dosen av Skilarence skal reduseres gradvis til det du trenger for å opprettholde bedringen.

Bruksmåte

Svelg Skilarence-tabletter hele med væske. Ta tablettene under eller umiddelbart etter et måltid. Ikke knus, del, oppløs eller tygg tablettene, da de har et spesielt belegg som bidrar til å unngå irritasjon av magen.

Dersom du tar for mye av Skilarence

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du tror du har tatt for mange Skilarence-tabletter.

Dersom du har glemt å ta Skilarence

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta neste dose ved vanlig tid og fortsett å ta legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som avtalt med legen din. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse bivirkningene, slik som rødhet i ansiktet eller på kroppen (flushing), diaré, mageproblemer og kvalme, bedres vanligvis når du fortsetter behandlingen.

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme med Skilarence er allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner, nyresvikt eller en nyresykdom som kalles Fanconi-syndrom eller en alvorlig hjerneinfeksjon som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Det er ikke kjent hvor ofte de forekommer. For symptomer, se nedenfor.

Allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner er sjeldne, men kan være svært alvorlige.

Rødhet i ansiktet eller på kroppen (rødme) er en svært vanlig bivirkning som berører mer enn 1 av 10 personer. Men hvis du blir rød og får noen av de følgende tegnene:

- hvesing, pustevansker eller kortpustethet
- hevelse i ansiktet, på leppene, i munnen eller på tungen

skal du straks slutte å ta Skilarence og kontakte lege umiddelbart.

Hjerneinfeksjon kalt PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en sjelden, men alvorlig hjerneinfeksjon som kan føre til alvorlig funksjonshemming eller dødsfall. Hvis du merker ny eller forverring av svakhet på én side av kroppen, klumsethet, synsforandringer, forandring av tankegang eller minne, forvirring eller personlighetsforandringer som varer i flere dager, slutt å ta Skilarence og rådfør deg med legen umiddelbart.

Fanconi-syndrom

Fanconi-syndrom er en sjelden, men alvorlig nyresykdom som kan forekomme med Skilarence. Hvis du merker at du urinerer mer, er tørstere og drikker mer enn normalt, musklene kjennes svakere, du brekker et bein eller bare har ubehag og smerter, rådfør deg med legen så snart som mulig, slik at dette kan undersøkes ytterligere.

Rådfør deg med lege hvis du får noen av de følgende bivirkningene.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall av hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni)
- redusert antall av alle hvite blodceller (leukopeni)
- rødhet i ansiktet eller på kroppen (flushing)
- diaré
- oppblåst mage, magesmerter eller -kramper
- kvalme

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- økt antall av alle hvite blodceller (leukocytose)
- økt antall av spesifikke hvite blodceller som kalles eosinofile
- økning av visse enzymer i blodet (som brukes til å kontrollere tilstanden på leveren)

- oppkast
- forstoppelse
- tarmgass (flatulens), magesvær, fordøyelsesbesvær
- nedsatt appetitt
- hodepine
- tretthetsfølelse
- svakhet
- varmfølelse
- unormale fornemmelser i huden, som kløe, svie, stikking eller kribling
- rosa eller røde flekker på huden (erytem)

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- svimmelhet
- for mye protein i urinen (proteinuri)
- økning i serumkreatinin (et stoff i blodet som brukes til å måle hvor bra nyrene dine fungerer)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- allergisk hudreaksjon

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- akutt lymfatisk leukemi (en type blodkreft)
- redusert antall av alle typer blodceller (pancytopeni)

Ukjent frekvens (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- herpes zoster (helvetesild)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Skilarence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Skilarence 120 mg

- Virkestoff er dimetylfumarat. En tablett inneholder 120 mg dimetylfumarat.
- Annet innhold er: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, metakrylsyre-etylakrylat-kopolymer (1:1), talkum, trietylcitrat, titandioksid (E171) og simetikon, indigokarmin (E132) og natriumhydroksid.

Hvordan Skilarence 120 mg ser ut og innholdet i pakningen

Skilarence 120 mg er en blå, rund tablett med en diameter på omtrent 11,6 mm.

Pakningsstørrelser: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 og 400 enterotabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Tablettene er pakket i PVC/PVDC blisterpakninger av aluminium.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spania

Tlf. +34 93 291 30 00

Tilvirker

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctr. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/Luxemburg

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

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

Almirall, S.A., Τηλ./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 ApS, Tel: +45 70 25 75 75

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for dimetylfumarat (psoriasis) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Samlet frem til juni 2020 ble 4 tilfeller av herpes zoster (1 alvorlig) innhentet fra MAH-sikkerhetsdatabasen. Til tross for de lave tallene når det gjelder tilgjengelige data fra spontane rapporter, inkludert tilfeller med et temporalt forhold, en positiv senket utfordring og med hensyn til plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at et kausalt forhold mellom Skilarence og herpes zoster minst er en rimelig mulighet. PRAC foreslår derfor at produktinformasjonen endres tilsvarende for å reflektere denne ADR.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for dimetylfumarat (psoriasis) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder dimetylfumarat (psoriasis) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).