

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Skilarence 30 mg gastrorezistentne tablete
Skilarence 120 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Skilarence 30 mg

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 30 mg dimetilfumarata.

Skilarence 120 mg

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Skilarence 30 mg

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 34,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Skilarence 120 mg

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 136,8 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Skilarence 30 mg

Bela, filmsko obložena, okrogla, bikonveksna tableta s premerom približno 6,8 mm.

Skilarence 120 mg

Modra, filmsko obložena, okrogla, bikonveksna tableta s premerom približno 11,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Skilarence je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze v plakih pri odraslih, ki potrebujejo zdravljenje s sistemskim zdravilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Skilarence je namenjeno za uporabo pod vodstvom in nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem psoriaze.

Odmerjanje

Za izboljšanje prenašanja zdravila je priporočljivo začeti zdravljenje z nizkim začetnim odmerkom z nadaljnjimi postopnimi povečanji. V prvem tednu se zdravilo Skilarence 30 mg vzame enkrat na dan (1 tableta zvečer). V drugem tednu se zdravilo Skilarence 30 mg vzame dvakrat na dan (1 tableta zjutraj in 1 zvečer). V tretjem tednu se zdravilo Skilarence 30 mg vzame trikrat na dan (1 tableta zjutraj, 1 opoldan in 1 zvečer). Od četrtega tedna dalje se zdravljenje zamenja z 1 samo tableto zdravila Skilarence 120 mg zvečer. Ta odmerek se nato povečuje za 1 tableto zdravila Skilarence 120 mg na teden v različnih obdobjih dneva nadaljnjih 5 tednov, kot je prikazano v spodnji preglednici. Največji dovoljeni dnevni odmerek je 720 mg (3 x 2 tableti zdravila Skilarence 120 mg).

Teden	Število tablet			Skupni dnevni odmerek (mg) dimetilfumarata
	Zjutraj	Opoldne	Zvečer	
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

Če bolnik ne prenaša posameznega povečanja odmerka, je odmerek mogoče začasno znižati na zadnji odmerek, ki ga je bolnik še prenašal.

Če je zdravljenje uspešno, preden je dosežen največji odmerek, nadaljnje povečevanje odmerka ni potrebno. Po klinično pomembnem izboljšanju kožnih lezij je treba razmisliti o postopnem zmanjšanju dnevnega odmerka zdravila Skilarence do vzdrževalnega odmerka, ki ga potrebuje posameznik.

Prilagoditve odmerkov bodo morda potrebne tudi, če se pokažejo abnormalnosti v laboratorijskih parametrih (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Klinične študije z zdravilom Skilarence niso vključevale zadostnega števila bolnikov, starih 65 let in več, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se odzivajo drugače, v primerjavi z bolniki, ki so mlajši od 65 let (glejte poglavje 5.2). Na podlagi farmakologije dimetilfumarata ni pričakovati potrebe po prilagajanju odmerka pri starejših.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Zdravila Skilarence niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, zato je uporaba zdravila Skilarence pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Zdravila Skilarence niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter in uporaba zdravila Skilarence je pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Skilarence pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov o uporabi zdravila Skilarence pri pediatričnih bolnikih ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Skilarence je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete zdravila Skilarence je treba pogoltniti cele s tekočino med jedjo ali takoj po jedi.

Obloga gastrorezistentnih tablet je zasnovana za preprečevanje draženja črevesja. Zato se tablet ne sme drobiti, deliti, topiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hude bolezni prebavil.
- Huda okvara jeter ali ledvic.
- Nosečnost in dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hematologija

Zdravilo Skilarence lahko zmanjša število levkocitov in limfocitov (glejte poglavje 4.8). Zdravila Skilarence niso preučili pri bolniki z obstoječim nizkim številom levkocitov ali limfocitov.

Pred zdravljenjem

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Skilarence mora biti na voljo trenutna celotna krvna slika (vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov). Zdravljenja se ne sme uvesti, če je pri bolniku ugotovljena levkopenija s številom levkocitov pod $3,0 \times 10^9/l$, limfopenija s številom limfocitov $1,0 \times 10^9/l$ ali drugi patološki rezultati.

Med zdravljenjem

Med zdravljenjem je treba vsake 3 mesece opraviti oceno celotne krvne slike z diferencialno sliko. Ukrepati je treba v naslednjih okoliščinah:

Levkopenija: Če je ugotovljeno izrazito zmanjšanje skupnega števila belih krvničk, je treba stanje natančno spremljati, zdravljenje z zdravilom Skilarence pa je treba prekiniti, če so ravni nižje od $3,0 \times 10^9/l$.

Limfopenija: če število limfocitov pade pod vrednost $1,0 \times 10^9/l$, vendar je $\geq 0,7 \times 10^9/l$, je treba krvne preiskave opravljati vsak mesec, dokler niso vrednosti dveh zaporednih krvnih preiskav $1,0 \times 10^9/l$. Takrat lahko spremljanje znova izvajate na 3 mesece.

Če število limfocitov kadar koli pade pod $0,7 \times 10^9/l$, je treba krvno preiskavo ponoviti in če so potrjene vrednosti pod $0,7 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Bolnike, pri katerih se razvije limfopenija, je treba po končanem zdravljenju spremljati, dokler se njihovo število limfocitov ne vrne v običajen razpon (glejte poglavje 4.8).

Druge hematološke motnje

Če se pojavijo drugi patološki rezultati, je treba zdravljenje prekiniti, hkrati pa je priporočljivo previdno ravnanje. V vsakem primeru je treba spremljati krvno sliko, dokler se vrednosti ne vrnejo v običajen razpon.

Okužbe

Zdravilo Skilarence je imunomodulator in lahko vpliva na način odzivanja imunskega sistema na okužbo. Pri bolnikih z obstoječimi klinično pomembnimi okužbami se mora zdravnik odločiti, ali se lahko zdravljenje z zdravilom Skilarence uvede šele, ko okužba mine. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom Skilarence razvije okužba, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja in pred ponovno uvedbo zdravljenja znova oceniti koristi in tveganja. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Skilarence, je treba naročiti, da morajo o simptomih okužbe poročati zdravniku.

Oportunistične okužbe/progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

Pri uporabi drugih zdravil, ki so vsebovala dimetilfumarat, so poročali o primerih oportunističnih okužb, še zlasti o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) (glejte poglavje 4.8). PML je oportunistična okužba, ki jo povzroča virus JC (John Cunninghamov) in ki je lahko smrtna ali pa lahko povzroči hudo prizadetost. PML najverjetneje povzroči kombinacija dejavnikov.

Pretekla okužba z virusom JC se šteje za predpogoj za razvoj PML. Dejavniki tveganja lahko vključujejo preteklo imunosupresivno zdravljenje in obstoj določenih sočasnih bolezni (npr. nekaterih avtoimunih bolezni ali malignih krvnih bolezni). Spremenjen ali oslavljen imunski sistem ter tudi

genetski ali okoljski dejavniki lahko prav tako predstavljajo dejavnike tveganja.

Vztrajna zmerna ali huda limfopenija med zdravljenjem z dimetilfumaratom se prav tako šteje za dejavnik tveganja za PML. Bolnike, pri katerih se razvije limfopenija, je treba spremljati glede znakov in simptomov oportunističnih okužb, še zlasti glede simptomov, ki kažejo na PML. Tipični simptomi, povezani s PML, so raznoliki, se v obdobju nekaj dni do tednov poslabšajo in vključujejo progresivno šibkost ene strani telesa ali nespretnost udov, motnje vida in spremembe v razmišljanju, spominu in orientaciji, kar vodi v zmedenost in spremembe osebnosti. Ob sumu na PML je treba zdravljenje z zdravilom Skilarence takoj prekiniti ter opraviti dodatne ustrezne nevrološke in radiološke preiskave.

Predhodno in sočasno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili

O učinkovitosti in varnosti zdravila Skilarence pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z imunosupresivnimi ali imunomodulirajočimi zdravili, je na voljo malo podatkov. Ob prehodu bolnikov s teh zdravljenj na zdravljenje z zdravilom Skilarence je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja teh drugih zdravil, da se izognemo aditivnim učinkom na imunski sistem.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Skilarence ob sočasnem jemanju drugih imunosupresivnih ali imunomodulirajočih zdravil ni na voljo (glejte poglavje 4.5).

Obstoječa bolezen prebavil

Zdravila Skilarence niso preučevali pri bolnikih z obstoječo boleznijo prebavil. Zdravilo Skilarence je kontraindicirano pri bolnikih s hudo boleznijo prebavil (glejte poglavje 4.3). Prenašanje v prebavilih je mogoče izboljšati z upoštevanjem načrta za titracijo ob začetku zdravljenja z zdravilom Skilarence in z jemanjem zdravila Skilarence skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Delovanje ledvic

Ker izločanje skozi ledvice igra manjšo vlogo pri očistku zdravila Skilarence iz plazme, je malo verjetno, da bi okvarjeno delovanje ledvic vplivalo na farmakokinetične lastnosti, zato ni pričakovati potrebe po prilagajanju odmerka pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

V kliničnem preskušanju III. faze, nadzorovanem s placebom, v skupinah zdravljenja niso opazili poslabšanja delovanja ledvic med zdravljenjem. Vendar pa zdravila Skilarence niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic, v obdobju trženja zdravila pa so poročali o nekaj primerih ledvične toksičnosti z estri fumarne kisline. Zato je zdravilo Skilarence kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic (npr. kreatinin, dušik sečnine v krvi in analiza urina) je treba preveriti pred uvedbo zdravljenja in vsake 3 mesece po tem. V primeru klinično pomembne spremembe v delovanju ledvic, zlasti, če ni alternativne razlage, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Fanconijev sindrom

Zgodnja diagnoza Fanconijevega sindroma in prekinitiv zdravljenja z zdravilom Skilarence sta pomembni za preprečevanje nastopa ledvične okvare in osteomalacije, saj je sindrom običajno reverzibilen. Najpomembnejši znaki so: proteinurija, glukozurija (z normalnimi ravnmi sladkorja v krvi), hiperaminoacidurija in fosfaturija (lahko sočasno s hipofosfatemijo). Napredovanje lahko vključuje simptome, kot so poliurija, polidipsija in šibkost proksimalnih mišic. V redkih primerih lahko pride do hipofosfatemične osteomalacije z nelokalizirano bolečino v kosteh, zvišanjem alkalne fosfataze v serumu in stresnimi zlomi. Pomembno je vedeti, da se lahko Fanconijev sindrom pojavi brez povišanih ravni kreatinina ali nizke stopnje glomerulne filtracije. V primeru nejasnih simptomov je treba pomisliti na Fanconijev sindrom in opraviti ustrezne preiskave.

Delovanje jeter

Zdravila Skilarence niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter in je pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Priporočljivo je spremljanje delovanja jeter (SGOT, SGPT, gama-GT, AP) pred uvedbo zdravljenja in

vsake 3 mesece po tem, saj so pri nekaterih bolnikih iz študije III. faze opazili porast jetrnih encimov. V primeru klinično pomembne spremembe jetrnih parametrov, zlasti, če ni alternativne razlage, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Vročinsko oblikvanje

Bolnike je treba opozoriti, da obstaja velika verjetnost vročinskega oblikvanja v prvih tednih jemanja zdravila Skilarence (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Zdravilo Skilarence vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zdravilo Skilarence je treba v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravili za zdravljenje psoriaze (kot so metotreksat, retinoidi, psoraleni, ciklosporin, imunosupresivi ali citostatiki) uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4). Med zdravljenjem z zdravilom Skilarence se je treba izogniti sočasni uporabi drugih derivatov fumarne kisline (lokalni ali sistemski).

Sočasno zdravljenje z nefrotoksičnimi snovmi (npr. z metotreksatom, ciklosporinom, aminoglikozidi, diuretiki, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili [NSAR] ali z litijem) lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Skilarence, poveča potencial za neželene ledvične reakcije (npr. za proteinurijo).

V primerih hude ali dlje časa trajajoče diareje med zdravljenjem z zdravilom Skilarence se lahko spremeni absorpcija drugih zdravil. Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo v prebavilih. Učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev se lahko zmanjša, zato je priporočljivo uporabljati alternativne pregradne kontracepcijske metode, ki preprečuje morebitno odpoved kontracepcije (glejte navodila za predpisovanje peroralnega kontracepcijskega sredstva).

Treba se je izogibati uživanju večjih količin močnih alkoholnih pijač (z več kot 30 % volumskimi odstotki alkohola), saj lahko povečajo stopnje raztapljanja zdravila Skilarence in lahko na ta način povečajo pogostnost neželenih reakcij v prebavilih.

Cepjenja med zdravljenjem z zdravilom Skilarence niso preučevali. Imunosupresija je dejavnik tveganja za uporabo živih cepiv. Treba je pretehtati tveganje cepljenja v primerjavi z njihovo koristjo.

Ni dokazov o medsebojnem delovanju zdravila Skilarence s citokromom P450 in z najpogostejšimi efluksnimi transporterji in transporterji privzema, zato ne pričakujemo medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo ali prenašajo prek teh sistemov (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Skilarence ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pri bolnicah, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Skilarence pojavi diareja, se lahko učinek peroralnih kontracepcijskih sredstev zmanjša, zato bo morda treba uporabiti alternativne pregradne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi dimetilfumarata pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Skilarence je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se dimetilfumarat ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca ali otroka ne moremo izključiti. Zato je zdravilo Skilarence kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ni podatkov iz študij pri ljudeh ali na živalih o vplivu zdravila Skilarence na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Skilarence ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Skilarence se lahko pojavita omotica ali utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravlilu Skilarence v III. fazi klinične študije (1102) s psoriatičnimi bolniki, so bili neželeni učinki na prebavila (62,7 %), vročinsko obilvanje (20,8 %) in limfopenija (10,0 %). Večina neželenih učinkov je bilo blagih in niso povzročili prekinitve zdravljenja s študijskim zdravilom. Edini neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve zdravljenja pri > 5 % bolnikov, so bile reakcije v prebavilih. Za priporočila glede spremljanja in klinične obravnave neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Naslednji seznam neželenih učinkov zajema neželene učinke, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Skilarence v klinični študiji in z zdravilom Fumaderm, ki vsebuje dimetilfumarat, skupaj z drugimi estri fumarne kisline.

Incidenca spodnjih neželenih učinkov je izražena po naslednjih kategorijah: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	herpes zoster	neznana pogostnost**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija levkopenija eozinofilija levkocitoza akutna limfatična levkemija* nereverzibilna pancitopenija*	zelo pogosti zelo pogosti pogosti pogosti zelo redki zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan tek	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol parestezija omotica* progresivna multifokalna levkoencefalopatija	pogosti pogosti občasni neznana pogostnost
Žilne bolezni	vročinsko obilvanje	zelo pogosti
Bolezni prebavil	diareja abdominalna distenzija bolečine v trebuhu navzea bruhanje	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	dispepsija zaprtje neprijeten občutek v trebuhu flatulenca	pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni kože in podkožja	eritem pekoč občutek na koži pruritus alergijske reakcije na koži	pogosti pogosti pogosti redki
Bolezni sečil	proteinurija odpoved ledvic Fanconijev sindrom*	občasni neznana pogostnost neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost občutek vročine astenija	pogosti pogosti pogosti
Preiskave	povišane vrednosti jetrnih encimov povišane vrednosti kreatinina v serumu	pogosti občasni

*Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z zdravilom Fumaderm, ki je podobno zdravilo, ki vsebuje dimetilfumarat, skupaj z drugimi estri fumarne kisline.

**Neželeni učinki, o katerih so poročali po začetku trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

Gastrointestinalne motnje

Podatki iz klinične študije III. faze in podatki iz literature kažejo, da se gastrointestinalne motnje pri zdravljenju, ki vsebujejo dimetilfumarat, najpogosteje pojavijo v prvih dveh do treh mesecih po začetku zdravljenja. Odkrili niso nobene očitne povezave z odmerkom in nobenih dejavnikov tveganja za pojav teh neželenih učinkov. Diareja je bila pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Skilarence, pogost neželeni učinek (36,9 %) in je povzročila opustitev jemanja zdravila pri približno 10 % bolnikov. Več kot 90 % teh dogodkov diareje je bilo blage do zmerne jakosti (glejte poglavje 4.4).

Vročinsko oblivanje

Na podlagi opažanj iz klinične študije III. faze in podatkov iz literature se vročinsko oblivanje najverjetneje pojavi v zgodnjih tednih zdravljenja in se običajno sčasoma zmanjša. V klinični študiji se je pri skupno 20,8 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Skilarence, pojavilo vročinsko oblivanje, ki je bilo v večini primerov blago (glejte poglavje 4.4). Objavljene klinične izkušnje z zdravili, ki vsebujejo dimetilfumarat, kažejo, da so se posamezne epizode vročinskega oblivanja običajno začele kmalu po zaužitju tablet in so izzvenele v nekaj urah.

Hematološke spremembe

Podatki iz klinične študije III. faze in podatki iz literature kažejo, da se spremembe hematoloških parametrov najverjetneje pojavijo v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja z dimetilfumaratom. Še zlasti so v klinični študiji opazili rahlo zmanjšanje povprečnega števila limfocitov, ki se je začelo med tretjim in petim tednom ter doseglo vrh v 12. tednu, ko je imela približno tretjina bolnikov vrednosti limfocitov pod $1,0 \times 10^9/l$. Povprečna in mediana vrednost limfocitov sta v klinični študiji ostali znotraj običajnega razpona. V 16. tednu (konec zdravljenja) ni bilo dodatnega zmanjšanja števila limfocitov. Dvanajst mesecev po prenehanju zdravljenja je imelo 90 % bolnikov vrednosti limfocitov nad $1,0 \times 10^9/l$. V 16. tednu zdravljenja je bilo 13/175 (7,4 %) bolnikov obveščanih, da imajo ravni limfocitov $< 0,7 \times 10^9/l$. Vzorčenje krvi za varnostne klinične laboratorijske preiskave ob obiskih za spremljanje so izvedli le v primeru nenormalnih vrednosti ob predhodnem obisku. Med spremljanjem brez zdravljenja so opazili ravni limfocitov $< 0,7 \times 10^9/l$ pri 1/29 (3,5 %) bolniku v 6. mesecu in 0/28 (0 %) v 12. mesecu po prenehanju zdravljenja. V 12. mesecu po prenehanju zdravljenja so imeli 3/28 (10,7 %) bolniki vrednosti limfocitov pod $1,0 \times 10^9/l$, kar predstavlja 3/279 (1,1 %) bolnike, pri katerih je bilo uvedeno zdravljenje z zdravilom Skilarence.

Pri skupnem številu levkocitov je zmanjšanje postalo očitno v 12. tednu zdravljenja; število je počasi znova naraslo v 16. tednu (konec zdravljenja); dvanajst mesecev po prenehanju zdravljenja pa so imeli vsi bolniki vrednosti nad $3,0 \times 10^9/l$.

Že v tretjem tednu so opazili prehodno povečanje povprečnih vrednosti eozinofilcev, ki je doseglo največjo vrednost v 5. in 8. tednu, vrednosti pa so se vrstile na izhodiščne v 16. tednu.

Za priporočila glede spremljanja in klinične obravnave hematoloških neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je indicirano simptomatsko zdravljenje. Specifičen antidot ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi imunosupresivi, oznaka ATC: L04AX07

Mehanizem delovanja

Protivnetni in imunomodulirajoči učinki dimetilfumarata in njegovega presnovka monometilfumarata niso v celoti pojasnjeni, predpostavljajo pa, da do njih prihaja v glavnem zaradi medsebojnega delovanja z medcelično znižanim glutationom celic, ki so neposredno vključene v patogenezo psoriaze. Ta interakcija z glutationom povzroča inhibicijo translokacije v nukleus in transkripcijsko dejavnost stopnjevalca nuklearnega faktorja kappa lahke verige aktiviranih celic B (NF- κ B).

Glavna aktivnost dimetilfumarata in monometilfumarata naj bi bila imunomodulacijska, ki povzroča premik T-celic pomagalk (Th) s profila Th1 in Th17 v fenotip Th2. Nastajanje proinflammatoryh citokinov se zmanjša z induciranjem proapoptotičnih dogodkov, inhibicijo proliferacije keratinocitov, zmanjšanim izražanjem adhezijskih molekul in zmanjšanim vnetnim infiltratom v psoriatičnih plakih.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Skilarence so ocenjevali v eni dvojno slepi študiji III. faze (1102) s tremi skupinami, kontrolirani s placebom in aktivnim primerjalnim zdravilom, opravljeni pri bolnikih z zmerno do hudo psoriaro v plakih (Študija 1102). 704 bolnikov je bilo randomiziranih za prejemanje zdravila Skilarence, aktivne primerjave (zdravilo Fumaderm, kombinirano zdravilo z enako vsebnostjo dimetilfumarata in s 3 monometilnimi fumaratnimi solmi) in placeba, v razmerju 2:2:1. Bolniki so pričeli zdravljenje s tabletami, ki so vsebovale 30 mg/dan dimetilfumarata ali placebo, s titracijo do največ 720 mg/dan v obeh skupinah z aktivnim zdravljenjem, kot je opisano v poglavju 4.2. Če so opazili uspešno zdravljenje pred doseženim največjim odmerkom dimetilfumarata 720 mg/dan, ni bilo potrebno nadaljnje večanje odmerka in odmerki so enakomerno zmanjševali na vzdrževalni odmerek za posameznika. V primeru neprenašanja povečanega odmerka pri posamezniku od 4. do 16. tedna so bolnika vrtili na zadnji prenašani odmerek, ki ga je jemal od začetka 4. tedna, in ta odmerek je moral bolnik jemati do konca obdobja zdravljenja (16. teden). Bolniki so prejeli zdravljenje do 16. tednov, kontrolni obiski pa so bili načrtovani do 12 mesecev po zaključku zdravljenja.

Demografski in izhodiščne lastnosti so bile med skupinami zdravljenja dobro uravnotežene. Od 699 bolnikov je bila večina belcev (99 %) in moškega spola (65 %), povprečna starost pa je bila 44 let.

Večina bolnikov (91 %) je bila mlajša od 65 let. Večina bolnikov je imela ob izhodišču zmerno psorizao na podlagi ocene indeksa PASI [indeks jakosti psorizae in telesne površine, prizadete s psorizao] in ocene PGA [celostna ocena, ki jo poda zdravnik]: povprečna ocena PASI je v izhodišču znašala 16,35 in 60 % bolnikov je dobilo oceno PGA »zmerno«. Večina bolnikov je poročala o »zelo velikem« ali »izjemno velikem« vplivu psorizae na njihovo življenje na podlagi indeksa DLQI [dermatološki indeks kakovosti življenja], kjer je povprečna ocena DLQI znašala 11,5.

Po 16 tednih zdravljenja so dokazali, da je zdravilo Skilarence boljše od placeba ($p < 0,0001$) na podlagi ocen PASI 75 in PGA »brez znakov« ali »skoraj brez znakov« in da ni slabše (uporabljena meja neinferiornosti je bila 15 %) od aktivne primerjave ($p < 0,0003$) na podlagi ocene PASI 75.

Preglednica 1: Povzetek klinične učinkovitosti po 16-tedenskem zdravljenju v študiji 1102

Ocena	Skilarence N = 267	Placebo N = 131	Fumaderm N = 273
Testiranje superiornosti v primerjavi s placebom			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-vrednost	< 0,0001 ^a	< 0,0001 ^a	
Dvostranski 99,24 % IZ	10,7; 33,7 ^a	13,5; 36,6 ^a	
Ocena PGA »brez znakov« ali »skoraj brez znakov«, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-vrednost	< 0,001 ^a	< 0,0001 ^a	
Dvostranski 99,24 % IZ	9,0; 31,0 ^a	13,3; 35,5 ^a	
	Skilarence N = 267		Fumaderm N = 273
Neinferiornost zdravila Skilarence v primerjavi z zdravilom Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-vrednost		0,0003 ^b	
Enostranski ponovljeni 97,5 % IZ (spodnja meja)		-11,6 ^b	
Ocena PGA »brez znakov« ali »skoraj brez znakov«, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-vrednost		0,0007 ^b	
Enostranski ponovljeni 97,5 % IZ (spodnja meja)		-13,0 ^b	

Zdravilo Fumaderm = aktivna primerjava, kombinirano zdravilo z enako količino dimetilfumarata in s 3 monometilnimi fumaratnimi solmi; n = število bolnikov z razpoložljivimi podatki; N = število bolnikov v populaciji; PASI = Psoriasis Area Severity Index; PGA = Physician's Global Assessment; ^a Večja učinkovitost zdravila Skilarence v primerjavi s placebom z razliko 22,2 % za PASI 75 in 20,0 % za oceno PGA brez znakov ali skoraj brez znakov, superiornost zdravila Fumaderm v primerjavi s placebom z razliko 25,0 % za PASI 75 in 24,4 % za oceno PGA brez znakov ali skoraj brez znakov; ^b Neinferiornost zdravila Skilarence v primerjavi z zdravilom Fumaderm z razliko -2,8 % za PASI 75 in -4,4 % za oceno PGA brez znakov ali skoraj brez znakov.

Opazili so trend v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti – spremembo povprečne ocene PASI v % od izhodišča, kar kaže na nastop kliničnega odziva na zdravilo Skilarence že v 3. tednu (-11,8 %), ki je do 8. tedna postal statistično pomemben v primerjavi s placebom (-30,9 %). Dodatno izboljšanje so opazili do 16. tedna (-50,8 %).

Koristi zdravljenja z zdravilom Skilarence so podprla tudi izboljšanja kakovosti življenja bolnikov, kot so jih zaznali bolniki sami. V 16. tednu so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Skilarence, v primerjavi s placebom nižji povprečni DLQI (5,4 v primerjavi z 8,8).

Ponovni pojav simptomov (opredeljen kot poslabšanje za ≥ 125 % od izhodiščne vrednosti PASI) so ocenili po 2 mesecih brez zdravljenja in dokazali, da ta pri estrih fumarne kisline ne predstavlja kliničnega zadržka, saj je bil dokumentiran pri zelo majhnem številu bolnikov (Skilarence 1,1 % in aktivna primerjava 2,2 %, v primerjavi z 9,3 % v skupini s placebom).

Podatki o dolgoročni učinkovitosti zdravila Skilarence trenutno niso na voljo, vendar pa so v farmakokinetičnih in kliničnih študijah dokazali, da so sistemska izpostavljenost, učinkovitost in varnost zdravila Skilarence primerljive z aktivno primerjavo, ki vsebuje dimetilfumarat. Zato je smotno pričakovati, da bodo dolgoročni učinki zdravila Skilarence prav tako primerljivi z dolgoročnimi učinki zdravil, ki vsebujejo dimetilfumarat. Ohranjanje dolgoročne učinkovitosti je bilo dobro opisano za druga zdravila, ki vsebujejo dimetilfumarat, zato je mogoče pričakovati, da se bodo učinki zdravljenja, ki so jih opazili pri zdravilu Skilarence v 16. tednu, ohranili pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v daljšem obdobju vsaj 24 mesecev.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Skilarence za eno ali več podskupin pediatrične populacije s to indikacijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju dimetilfumarata v plazmi ni mogoče določiti, saj se hitro hidrolizira z esterazami v svoj aktivni presnovek monometilfumarat. Po peroralnem dajanju ene tablete zdravila Skilarence 120 mg zdravim preiskovancem je monometilfumarat dosegel najvišje koncentracije v plazmi približno 1.325 ng/ml na tešče in 1.311 ng/ml na poln želodec. Jemanje zdravila Skilarence skupaj s hrano je upočasnilo t_{max} monometilfumarata s 3,5 na 9,0 ur.

Porazdelitev

Vezava monometilfumarata na človeške plazemske beljakovine je približno 50 %. Dimetilfumarat ne kaže nobene vezavne afinitete za serumske beljakovine, kar lahko nadalje prispeva k njegovemu hitremu izločanju iz krvnega obtoka.

Biotransformacija

Biotransformacija dimetilfumarata ne vključuje izoencimov citokroma P450. Študije *in vitro* so pokazale, da monometilfumarat v terapevtskem odmerku ne zavira ali inducira nobenega encima citokroma P450, da ni substrat ali zaviralec P-glikoproteina in da ni zaviralec najpogostejših efluksnih transporterjev in transporterjev privzema. Študije *in vitro* so pokazale, da dimetilfumarat v terapevtskem odmerku ne zavira CYP3A4/5 in BCRP in je šibek zaviralec P-glikoproteina.

Študije *in vitro* so pokazale, da hidroliza dimetilfumarata v monometilfumarat hitro poteče pri pH 8 (pH v tankem črevesju), ne pa pri pH 1 (pH v želodcu). Del celokupnega dimetilfumarata se hidrolizira s pomočjo esteraz in alkalnega okolja v tankem črevesju, medtem ko preostanek vstopi v kri v portalni veni. Dodatne študije so pokazale, da dimetilfumarat (in v manjši meri monometilfumarat) deloma reagira z znižanim glutationom in tvori adukt glutationa. Te adukte so zaznali v študijah na živalih v črevesni sluznici podgan in v manjši meri v krvi v portalni veni. Nekonjugiranega dimetilfumarata pa ni mogoče zaznati v plazmi živali ali psoriatričnih bolnikov po peroralnem dajanju. V plazmi pa je mogoče zaznati nekonjugiran monometilfumarat. Nadaljnja presnova poteka z oksidacijo prek cikla trikarboksilne kisline, pri čemer nastajata ogljikov dioksid in voda.

Izločanje

Izdihovanje CO₂, ki nastane zaradi presnove monometilfumarata, je primarna pot izločanja; le majhne količine intaktnega monometilfumarata se izločajo z urinom ali blatom. Del dimetilfumarata, ki reagira z glutationom in tvori adukt glutationa, se nadalje presnavlja v njegovo merkapturano kislino, ki se izloča z urinom.

Očitni končni razpolovni čas monometilfumarata je približno 2 uri.

Linearnost/nelinearnost

Kljub veliki variabilnosti med preiskovanci je bila izpostavljenost, merjena kot AUC in C_{max} na splošno sorazmerna z odmerkom po dajanju enkratnega odmerka 4 tablete po 30 mg dimetilfumarata

(skupni odmerek 120 mg) in 2 tableti po 120 mg dimetilfumarata (skupni odmerek 240 mg).

Ledvična okvara

Specifičnih študij z bolniki z ledvično okvaro niso izvedli. Ker pa izločanje skozi ledvice igra manjšo vlogo pri celokupnem očistku iz plazme, ni preveč verjetno, da bi okvara ledvic lahko vplivala na farmakokinetične lastnosti zdravila Skilarence (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Specifičnih študij z bolniki z okvaro jeter niso izvedli. Ker pa se dimetilfumarat presnavlja s pomočjo esteraz in alkalnega okolja v tankem črevesju brez udeležbe citokroma P450, ni pričakovati vpliva okvare jeter na izpostavljenost zdravilu (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinična farmakologija varnosti in podatki o genotoksičnosti ne kažejo na posebno tveganje za ljudi.

Toksikologija

V predkliničnih študijah so dokazali, da je ledvica glavni tarčni organ toksičnosti. Ugotovitve v zvezi z jetri pri psih so vključevale minimalno do zmerno tubularno hipertrofijo, povečano incidenco in jakost tubularne vakuolacije in minimalno do rahlo tubularno degeneracijo, ki so jih upoštevali kot toksikološko pomembne. Raven brez vidnih neželenih učinkov (NOAEL) je bila po treh mesecih zdravljenja 30 mg/kg/dan, kar ustreza 2,9-kratni in 9,5-kratni sistemski izpostavljenosti pri človeku pri najvišjem priporočenem odmerku (720 mg/dan), kot vrednosti AUC in C_{max} .

Reproduktivna toksičnost

Študij plodnosti ali predporodnega in poporodnega razvoja z zdravilom Skilarence niso izvedli.

V času študije razvoja zarodka in plodu pri podganah učinkov na telesne mase zarodkov ali malformacij, ki bi jih lahko pripisali dajanju dimetilfumarata materam, ni bilo. Kljub temu pa so opazili povečano število zarodkov s spremembami »nadštevlni lobus jeter« in »nenormalna iliakalna povezava« pri odmerkih, toksičnih za mater. NOAEL za maternalno in embriofetalno toksičnost je bil 40 mg/kg/dan, kar ustreza 0,2-kratni in 2,0-kratni sistemski izpostavljenosti pri človeku pri najvišjem priporočenem odmerku (720 mg/dan), kot vrednosti AUC in C_{max} .

Dokazali so, da dimetilfumarat prek membrane placente podgan prehaja v kri plodu.

Karcinogeneza

Z zdravilom Skilarence niso opravili študij karcinogenosti. Na podlagi razpoložljivih podatkov, ki kažejo, da lahko estri fumarne kisline aktivirajo celične poti, povezane z razvojem ledvičnih tumorjev, potenciala za tumorogeno aktivnost eksogeno danega dimetilfumarata na ledvice ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Skilarence 30 mg in Skilarence 120 mg

Jedro:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premrežen natrijev karmelozat

brezvoden koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Skilarence 30 mg

Obloga:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
smukec
trietilcitrat
titanov dioksid (E171)
simetikon

Skilarence 120 mg

Obloga:

kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
smukec
trietilcitrat
titanov dioksid (E171)
simetikon
indigo karmin (E132)
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Skilarence 30 mg

42, 70 in 210 gastrorezistentnih tablet v pretisnih omotih PVC/PVDC-aluminij.

Skilarence 120 mg

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 in 400 gastrorezistentnih tablet v pretisnih omotih PVC/PVDC-aluminij.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Skilarence na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilji izobraževalnega programa so obveščanje zdravstvenih delavcev o tveganjih resnih okužb, zlasti oportunističnih okužb, kot je progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), in posredovanje smernic za spremljanje nenormalnih vrednosti limfocitov in levkocitov.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Skilarence trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo predpisovali in izdajali, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv.

- **Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:
 - Pomembne informacije o PML (npr. resnost, izraženost, pogostnost, čas do nastopa, reverzibilnost neželenega učinka, kot je ustrezno)
 - Podrobnosti o populaciji, pri kateri je tveganje za PML večje
 - Podrobnosti o možnosti zmanjševanja tveganja za PML z ustreznim spremljanjem in obvladovanjem, vključno z laboratorijskim spremljanjem števila limfocitov in levkocitov pred zdravljenjem in med njim, ter kriteriji za prekinitve zdravljenja
 - Ključna sporočila, ki jih je treba posredovati bolnikom v okviru svetovanja

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA – SKILARENCE 30 mg GASTROREZISTENTNE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Skilarence 30 mg gastrorezistentne tablete
dimetilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg dimetilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

42 gastrorezistentnih tablet
70 gastrorezistentnih tablet
210 gastrorezistentnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne drobite, razpolavljajte, raztapljajte ali žvečite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Skilarence 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S FOLIJO – SKILARENCE 30 mg GASTROREZISTENTNE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Skilarence 30 mg gastrorezistentne tablete
dimetilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – SKILARENCE 120 mg GASTROREZISTENTNE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Skilarence 120 mg gastrorezistentne tablete
dimetilfumarat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 120 mg dimetilfumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

40 gastrorezistentnih tablet
70 gastrorezistentnih tablet
90 gastrorezistentnih tablet
100 gastrorezistentnih tablet
120 gastrorezistentnih tablet
180 gastrorezistentnih tablet
200 gastrorezistentnih tablet
240 gastrorezistentnih tablet
300 gastrorezistentnih tablet
360 gastrorezistentnih tablet
400 gastrorezistentnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne drobite, razpolavljajte, raztapljajte ali žvečite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Skilarence 120 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:

SN:

NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT S FOLIJO – SKILARENCE 120 mg GASTROREZISTENTNE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Skilarence 120 mg gastrorezistentne tablete
dimetilfumarat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Almirall

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Skilarence 30 mg gastrorezistentne tablete dimetilfumarat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Skilarence in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skilarence
3. Kako jemati zdravilo Skilarence
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Skilarence
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Skilarence in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Skilarence

Skilarence je zdravilo, ki vsebuje učinkovino dimetilfumarat. Dimetilfumarat deluje na celice imunskega sistema (naravne obrambne mehanizme telesa). Spremeni aktivnost imunskega sistema in zmanjša nastajanje snovi, ki povzročajo psorizao.

Za kaj se uporablja zdravilo Skilarence

Tablete zdravila Skilarence se uporabljajo za zdravljenje zmerne do hude psorizae v plakih pri odraslih. Psorizao je bolezen, ki povzroča odebeljena, vneta, rdeča področja na koži, ki so pogosto pokrita a srebrnkastimi luskami.

Odziv na zdravilo Skilarence lahko običajno opazimo že v 3. tednu in se sčasoma izboljšuje. Izkušnje s podobnimi zdravili, ki vsebujejo dimetilfumarat, kažejo koristi zdravljenja do vsaj 24 mesecev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skilarence

Ne jemljite zdravila Skilarence

- če ste alergični na dimetilfumarat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z želodcem ali prebavili;
- če imate hude težave z jetri ali ledvicami;
- če ste noseči ali če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Skilarence se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Spremljanje

Zdravilo Skilarence lahko povzroči težave s krvjo, jetri ali ledvicami. Pred zdravljenjem in nato v rednih intervalih med zdravljenjem bodo pri vas opravili krvne in urinske preiskave, s katerimi se bodo prepričali, da se ti zapleti ne bodo pojavili pri vas in da lahko še naprej jemljete to zdravilo. Glede na rezultate teh krvnih in urinskih preiskav vam lahko vaš zdravnik zmanjša odmerek zdravila

Skilarence ali prekine zdravljenje.

Okužbe

Bele krvničke pomagajo pri obrambi vašega telesa pred okužbami. Zdravilo Skilarence zmanjša število belih krvničk pri vas. Če menite, da imate morda okužbo, se posvetujte z zdravnikom. Simptomi vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine, boleče mišice, glavobol, izgubo teka in splošen občutek šibkosti. Če imate resno okužbo, ki se pojavi pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Skilarence ali med njim, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravila Skilarence ne jemljete, dokler okužba ne izzveni.

Bolezni prebavil

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali če ste imeli težave z želodcem ali črevesjem. Zdravnik vam bo svetoval, na kaj morate biti pozorni med zdravljenjem z zdravilom Skilarence.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, tega zdravila ne smejo uporabljati, saj ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Skilarence

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite zdravnika, če jemljete naslednja zdravila:

- **dimetilfumarat ali druge fumarate:** učinkovina zdravila Skilarence, dimetilfumarat, se uporablja tudi v drugih zdravilih, kot so tablete, mazila in kopeli. Uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, se morate izogibati, da boste preprečili prevelik vnos.
- **druga zdravila za zdravljenje psoriaze,** kot so metotreksat, retinoidi, psoraleni, ciklosporin ali drugi imunosupresivi ali citostatiki (zdravila, ki vplivajo na imunski sistem). Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Skilarence bi lahko povečalo tveganje za pojav stranskih učinkov na vaš imunski sistem.
- **druga zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje vaših ledvic,** kot so metotreksat ali ciklosporin (ki ju uporabljamo za zdravljenje psoriaze), aminoglikozidi (ki jih uporabljamo za zdravljenje okužb), diuretiki (ki povečajo izločanje urina), nesteroidna protivnetna zdravila (ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečin) ali litij (ki ga uporabljamo za zdravljenje bipolarnih bolezni in depresije). Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Skilarence bi lahko povečalo tveganje za pojav stranskih učinkov na vaše ledvice.

Če se med jemanjem zdravila Skilarence pri vas pojavi huda ali dalj časa trajajoča driska, druga zdravila morda ne bodo delovala tako učinkovito, kot bi morala. Pogovorite se z zdravnikom, če imate hudo drisko in vas skrbi, da druga zdravila, ki jih jemljete, morda ne delujejo. Zlasti, če jemljete kontracepcijska sredstva (kontracepcijske tablete), se njihov učinek lahko zmanjša in boste morda za preprečevanje nosečnosti morali uporabljati druge, pregradne kontracepcijske metode. Glejte navodila za uporabo kontracepcijskega sredstva, ki ga jemljete.

Če potrebujete cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Nekatere vrste cepiv (živa cepiva) lahko povzročijo okužbo, če jih uporabimo med zdravljenjem z zdravilom Skilarence. Zdravnik vam bo svetoval, kaj je najbolje za vas.

Zdravilo Skilarence skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Skilarence se izogibajte uživanju močnih alkoholnih pijač (več kot 50 ml žgane pijače, ki vsebuje več kot 30 volumskih odstotkov alkohola), saj lahko alkohol medsebojno deluje s tem zdravilom. To lahko povzroči težave z želodcem in črevesjem.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Skilarence, če ste noseči ali če se trudite zanositi, saj lahko zdravilo Skilarence škoduje vašemu otroku. Uporabljajte učinkovite kontracepcijske metode, da boste preprečili zanositev

med zdravljenjem z zdravilom Skilarence (glejte tudi »Druga zdravila in zdravilo Skilarence« zgoraj). V času zdravljenja z zdravilom Skilarence ne dojte.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Skilarence ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojev. Po jemanju zdravila Skilarence ste lahko omotični ali utrujeni. Če se ti učinki pojavijo pri vas, bodite pri upravljanju vozil in strojev previdni.

Zdravilo Skilarence vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Skilarence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Skilarence

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Zdravnik bo vaše zdravljenje začel z nizkim odmerkom (z uporabo 30 mg tablet zdravila Skilarence). To pomaga zmanjšati želodčne težave in druge stranske učinke. Vaš odmerek bo vsak teden povečal, kot je prikazano v spodnji preglednici (prehod na 120 mg tablete zdravila Skilarence od 4. tedna dalje).

Teden zdravljenja	Jakost tablete	Število tablet, ki jih je treba vzeti tekom dneva			Število tablet na dan	Skupni dnevni odmerek
		Zajtrk	Kosilo	Večerni obrok		
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

Ko boste začeli jemati zdravilo Skilarence, bo zdravnik preverjal, kako se vaše stanje izboljšuje in bo spremljal morebitne resne neželene učinke. Če se bodo po povečanju odmerka pri vas pojavili hudi neželeni učinki, vam bo zdravnik morda priporočil začasno vrnitev na zadnji odmerek. Če vam neželeni učinki ne bodo povzročali težav, bo vaš odmerek povečeval, dokler vaša bolezen ne bo zadostno nadzorovana. Morda ne boste potrebovali najvišjega odmerka 720 mg na dan. Ko se bo vaše stanje zadovoljivo izboljšalo, bo zdravnik razmislil o tem, kako postopno zmanjšati dnevni odmerek zdravila Skilarence na odmerek, ki je potreben za ohranitev tega izboljšanja.

Način uporabe

Tablete zdravila Skilarence pogoltnite cele z nekaj tekočine. Tablete vzemite skupaj s hrano ali takoj po obroku. Tablet ne drobite, ne razpolavljajte, ne raztapljajte in ne žvečite, saj imajo posebno oblogo, ki preprečuje draženje črevesja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Skilarence, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli preveliko število tablet zdravila Skilarence, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Skilarence

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času in nadaljujte z jemanjem zdravila natančno po teh navodilih oziroma natančno po zdravnikovih navodilih. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov, kot so npr. pordelost obraza ali telesa (zardevanje), driska, želodčne težave in slabost, se običajno izboljšajo v nadaljevanju zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo ob zdravljenju z zdravilom Skilarence, so alergijske ali preobčutljivostne reakcije; odpoved ledvic ali bolezen ledvic, imenovana Fanconijev sindrom, ali pa huda okužba možganov, imenovana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Njena pogostnost ni znana. Za simptome teh bolezni glejte besedilo spodaj.

Alergijske ali preobčutljivostne reakcije

Alergijske ali preobčutljivostne reakcije so redke, a so lahko zelo resne. Rdečina obraza ali telesa (zardevanje) je zelo pogost neželeni učinek, ki prizadene več kot 1 od 10 bolnikov. Če zardevate ali opazite katerega od naslednjih znakov:

- sopenje, težave z dihanjem ali zasoplost,
- otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika

prenehajte jemati zdravilo Skilarence in takoj pokličite zdravnika.

Okužba možganov, imenovana PML

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je redka, a resna okužba možganov, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. Če opazite šibkost ene strani telesa oz. poslabšanje obstoječe šibkosti, nespretnost, spremembe vida, razmišljanja ali spomina, zmedenost ali spremembe osebnosti, ki trajajo več dni, prenehajte jemati zdravilo Skilarence in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je redka, a resna bolezen ledvic, ki se lahko pojavi ob zdravljenju z zdravilom Skilarence. Če opazite, da izločate več urina, ste bolj žejni ali pijete več kot običajno, da se vaše mišice zdijo šibkejše, se vam zlomi kost ali da imate bolečine, se čimprej posvetujte z zdravnikom, ki bo te znake dodatno raziskal.

Če se kateri od naslednjih neželenih učinkov pojavi pri vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- upadanje števila belih krvničk, imenovanih limfociti (limfopenija)
- upadanje števila vseh belih krvničk (levkopenija)
- rdečina obraza ali telesa (zardevanje)
- driska
- napihnjenost, bolečine v trebuhu ali trebušni krči
- slabost (navzea)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- porast števila vseh belih krvničk (levkocitoza)
- porast števila specifičnih belih krvničk, imenovanih eozinofilci
- porast vrednosti določenih encimov v krvi (ki jih uporabljamo za preverjanje zdravja vaših jeter)
- bruhanje
- zaprtje
- vetrovi (napenjanje), občutek neugodja v trebuhu, prebavne motnje
- zmanjšan tek
- glavobol
- občutek utrujenosti
- šibkost
- občutek vročine
- nenormalni občutki na koži, kot so srbenje, pekoča koža, zbadanje, žgečkanje ali ščemenje
- rožnate ali rdeče lise na koži (eritem)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omotica
- odvečne beljakovine v urinu (proteinurija)
- porast vrednosti kreatinina v serumu (snov v krvi, katere vrednost merimo za ugotavljanje delovanja vaših ledvic)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- alergične reakcije na koži

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- akutna limfatična levkemija (vrsta krvnega raka)
- upadanje števila vseh vrst krvnih celic (pancitopenija)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- pasovec

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Skilarence

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Skilarence 30 mg

- Učinkovina je dimetilfumarat. Ena tableta vsebuje 30 mg dimetilfumarata.
- Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, metakrilna kislina – etil akrilat kopolimer (1 : 1), smukec, trietil citrat, titanov dioksid (E171) in simetikon.

Izgled zdravila Skilarence 30 mg in vsebina pakiranja

Zdravilo Skilarence 30 mg je bela, okrogla tableta s premerom približno 6,8 mm.

Zdravilo Skilarence 30 mg je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 42, 70 in 210 gastrozistentnih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC-aluminija.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španija

Tel. +34 93 291 30 00

Izdelovalec

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctr. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo:

Skilarence 120 mg gastrorezistentne tablete dimetilfumarat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Skilarence in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skilarence
3. Kako jemati zdravilo Skilarence
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Skilarence
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Skilarence in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Skilarence

Skilarence je zdravilo, ki vsebuje učinkovino dimetilfumarat. Dimetilfumarat deluje na celice imunskega sistema (naravne obrambne mehanizme telesa). Spremeni aktivnost imunskega sistema in zmanjša nastajanje snovi, ki povzročajo psoriaro.

Za kaj se uporablja zdravilo Skilarence

Tablete zdravila Skilarence se uporabljajo za zdravljenje zmerne do hude psoriarze v plakih pri odraslih. Psoriarza je bolezen, ki povzroča odebeljena, vneta, rdeča področja na koži, ki so pogosto pokrita a srebrnkastimi luskami.

Odziv na zdravilo Skilarence lahko običajno opazimo že v 3. tednu in se sčasoma izboljšuje. Izkušnje s podobnimi zdravili, ki vsebujejo dimetilfumarat, kažejo koristi zdravljenja do vsaj 24 mesecev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Skilarence

Ne jemljite zdravila Skilarence

- če ste alergični na dimetilfumarat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude težave z želodcem ali prebavili;
- če imate hude težave z jetri ali ledvicami;
- če ste noseči ali če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Skilarence se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Spremljanje

Zdravilo Skilarence lahko povzroči težave s krvjo, jetri ali ledvicami. Pred zdravljenjem in nato v rednih intervalih med zdravljenjem bodo pri vas opravili krvne in urinske preiskave, s katerimi se bodo prepričali, da se ti zapleti ne bodo pojavili pri vas in da lahko še naprej jemljete to zdravilo. Glede na rezultate teh krvnih in urinskih preiskav vam lahko vaš zdravnik zmanjša odmerek zdravila

Skilarence ali prekine zdravljenje.

Okužbe

Bele krvničke pomagajo pri obrambi vašega telesa pred okužbami. Zdravilo Skilarence lahko zmanjša število belih krvničk pri vas. Če menite, da imate morda okužbo, se posvetujte z zdravnikom. Simptomi vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine, boleče mišice, glavobol, izgubo teka in splošen občutek šibkosti. Če imate resno okužbo, ki se pojavi pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Skilarence ali med njim, vam bo zdravnik morda svetoval, da zdravila Skilarence ne jemljete, dokler okužba ne izzveni.

Bolezni prebavil

Obvestite svojega zdravnika, če imate ali če ste imeli težave z želodcem ali črevesjem. Zdravnik vam bo svetoval, na kaj morate biti pozorni med zdravljenjem z zdravilom Skilarence.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, tega zdravila ne smejo uporabljati, saj ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Skilarence

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite zdravnika, če jemljete naslednja zdravila:

- **dimetilfumarat ali druge fumarate:** učinkovina zdravila Skilarence, dimetilfumarat, se uporablja tudi v drugih zdravilih, kot so tablete, mazila in kopeli. Uporabi drugih zdravil, ki vsebujejo fumarate, se morate izogibati, da boste preprečili prevelik vnos.
- **druga zdravila za zdravljenje psoriaze,** kot so metotreksat, retinoidi, psoraleni, ciklosporin ali drugi imunosupresivi ali citostatiki (zdravila, ki vplivajo na imunski sistem). Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Skilarence bi lahko povečalo tveganje za pojav stranskih učinkov na vaš imunski sistem.
- **druga zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje vaših ledvic,** kot so metotreksat ali ciklosporin (ki ju uporabljamo za zdravljenje psoriaze), aminoglikozidi (ki jih uporabljamo za zdravljenje okužb), diuretiki (ki povečajo izločanje urina), nesteroidna protivnetna zdravila (ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečin) ali litij (ki ga uporabljamo za zdravljenje bipolarnih bolezni in depresije). Jemanje teh zdravil skupaj z zdravilom Skilarence bi lahko povečalo tveganje za pojav stranskih učinkov na vaše ledvice.

Če se med jemanjem zdravila Skilarence pri vas pojavi huda ali dalj časa trajajoča driska, druga zdravila morda ne bodo delovala tako učinkovito, kot bi morala. Pogovorite se z zdravnikom, če imate hudo drisko in vas skrbi, da druga zdravila, ki jih jemljete, morda ne delujejo. Zlasti, če jemljete kontracepcijska sredstva (kontracepcijske tablete), se njihov učinek lahko zmanjša in boste morda za preprečevanje nosečnosti morali uporabljati druge, pregradne kontracepcijske metode. Glejte navodila za uporabo kontracepcijskega sredstva, ki ga jemljete.

Če potrebujete cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Nekatere vrste cepiv (živa cepiva) lahko povzročijo okužbo, če jih uporabimo med zdravljenjem z zdravilom Skilarence. Zdravnik vam bo svetoval, kaj je najbolje za vas.

Zdravilo Skilarence skupaj z alkoholom

Med zdravljenjem z zdravilom Skilarence se izogibajte uživanju močnih alkoholnih pijač (več kot 50 ml žgane pijače, ki vsebuje več kot 30 volumskih odstotkov alkohola), saj lahko alkohol medsebojno deluje s tem zdravilom. To lahko povzroči težave z želodcem in črevesjem.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Skilarence, če ste noseči ali če se trudite zanositi, saj lahko zdravilo Skilarence škoduje vašemu otroku. Uporabljajte učinkovite kontracepcijske metode, da boste preprečili zanositev

med zdravljenjem z zdravilom Skilarence (glejte tudi »Druga zdravila in zdravilo Skilarence« zgoraj). V času zdravljenja z zdravilom Skilarence ne dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Skilarence ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s strojev. Po jemanju zdravila Skilarence ste lahko omotični ali utrujeni. Če se ti učinki pojavijo pri vas, bodite pri upravljanju vozil in strojev previdni.

Zdravilo Skilarence vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Skilarence vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Skilarence

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Zdravnik bo vaše zdravljenje začel z nizkim odmerkom (z uporabo 30 mg tablet zdravila Skilarence). To pomaga zmanjšati želodčne težave in druge stranske učinke. Vaš odmerek bo vsak teden povečal, kot je prikazano v spodnji preglednici (prehod na 120 mg tablete zdravila Skilarence od 4. tedna dalje).

Teden zdravljenja	Jakost tablete	Število tablet, ki jih je treba vzeti tekom dneva			Število tablet na dan	Skupni dnevni odmerek
		Zajtrk	Kosilo	Večerni obrok		
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

Ko boste začeli jemati zdravilo Skilarence, bo zdravnik preverjal, kako se vaše stanje izboljšuje in bo spremljal morebitne resne neželene učinke. Če se bodo po povečanju odmerka pri vas pojavili hudi neželeni učinki, vam bo zdravnik morda priporočil začasno vrnitev na zadnji odmerek. Če neželeni učinki ne bodo povzročali težav, bo vaš odmerek povečeval, dokler vaša bolezen ne bo zadostno nadzorovana. Morda ne boste potrebovali najvišjega odmerka 720 mg na dan. Ko se bo vaše stanje zadovoljivo izboljšalo, bo zdravnik razmislil o tem, kako postopno zmanjšati dnevni odmerek zdravila Skilarence na odmerek, ki je potreben za ohranitev tega izboljšanja.

Način uporabe

Tablete zdravila Skilarence pogoltnite cele z nekaj tekočine. Tablete vzemite skupaj s hrano ali takoj

po obroku. Tablet ne drobite, ne razpolavljajte, ne raztapljajte in ne žvečite, saj imajo posebno oblogo, ki preprečuje draženje črevesja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Skilarence, kot bi smeli

Če menite, da ste vzeli preveliko število tablet zdravila Skilarence, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Skilarence

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času in nadaljujte z jemanjem zdravila natančno po teh navodilih oziroma natančno po zdravnikovih navodilih. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri od teh neželenih učinkov, kot so npr. pordelost obraza ali telesa (zardevanje), driska, želodčne težave in slabost, se običajno izboljšajo v nadaljevanju zdravljenja.

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo ob zdravljenju z zdravilom Skilarence, so alergijske ali preobčutljivostne reakcije; odpoved ledvic ali bolezen ledvic, imenovana Fanconijev sindrom, ali pa huda okužba možganov, imenovana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Njena pogostnost ni znana. Za simptome teh boleznij glejte besedilo spodaj.

Alergijske ali preobčutljivostne reakcije

Alergijske ali preobčutljivostne reakcije so redke, a so lahko zelo resne. Rdečina obraza ali telesa (zardevanje) je zelo pogost neželeni učinek, ki prizadene več kot 1 od 10 bolnikov. Če zardevate ali opazite katerega od naslednjih znakov:

- sopenje, težave z dihanjem ali zasoplost,
- otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika

prenehajte jemati zdravilo Skilarence in takoj pokličite zdravnika.

Okužba možganov, imenovana PML

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je redka, a resna okužba možganov, ki lahko povzroči hudo prizadetost ali smrt. Če opazite šibkost ene strani telesa oz. poslabšanje obstoječe šibkosti, nespretnost, spremembe vida, razmišljanja ali spomina, zmedenost ali spremembe osebnosti, ki trajajo več dni, prenehajte jemati zdravilo Skilarence in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Fanconijev sindrom

Fanconijev sindrom je redka, a resna bolezen ledvic, ki se lahko pojavi ob zdravljenju z zdravilom Skilarence. Če opazite, da izločate več urina, ste bolj žejni ali pijete več kot običajno, da se vaše mišice zdijo šibkejše, se vam zlomi kost ali da imate bolečine, se čimprej posvetujte z zdravnikom, ki bo te znake dodatno raziskal.

Če se kateri od naslednjih neželenih učinkov pojavi pri vas, se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- upadanje števila belih krvničk, imenovanih limfociti (limfopenija)
- upadanje števila vseh belih krvničk (levkopenija)
- rdečina obraza ali telesa (zardevanje)
- driska
- napihnjenost, bolečine v trebuhu ali trebušni krči
- slabost

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- porast števila vseh belih krvničk (levkocitoza)
- porast števila specifičnih belih krvničk, imenovanih eozinofilci
- porast vrednosti določenih encimov v krvi (ki jih uporabljamo za preverjanje zdravja vaših jeter)
- bruhanje
- zaprtje
- vetrovi (napenjanje), občutek neugodja v trebuhu, prebavne motnje
- zmanjšan tek
- glavobol
- občutek utrujenosti
- šibkost
- občutek vročine
- nenormalni občutki na koži, kot so srbenje, pekoča koža, zbadanje, žgečkanje ali ščemenje
- rožnate ali rdeče lise na koži (eritem)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- omotica
- odvečne beljakovine v urinu (proteinurija)
- porast vrednosti kreatinina v serumu (snov v krvi, katere vrednost merimo za ugotavljanje delovanja vaših ledvic)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- alergične reakcije na koži

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- akutna limfatična levkemija (vrsta krvnega raka)
- upadanje števila vseh vrst krvnih celic (pancitopenija)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- pasovec

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Skilarence

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Skilarence 120 mg

- Učinkovina je dimetilfumarat. Ena tableta vsebuje 120 mg dimetilfumarata.
- Druge sestavine zdravila so: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, metakrilna kislina – etil akrilat kopolimer (1 : 1), smukec, trietil citrat, titanov dioksid (E171), simetikon, indigo karmin (E132) in sodium hydroxid.

Izgled zdravila Skilarence 120 mg in vsebina pakiranja

Zdravilo Skilarence 120 mg je modra, okrogla tableta s premerom približno 11,6 mm.

Velikosti pakiranja: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 in 400 gastrorezistentnih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PVDC-aluminija.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Španija

Tel. +34 93 291 30 00

Izdelovalec

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctr. Nacional II, Km. 593

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.