

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skilarence 30 mg enterotabletter
Skilarence 120 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Skilarence 30 mg enterotabletter

Varje enterotablett innehåller 30 mg dimetylfumarat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje enterotablett innehåller 34,2 mg laktos (som monohydrat)

Skilarence 120 mg enterotabletter

Varje enterotablett innehåller 120 mg dimetylfumarat

Hjälpämne med känd effekt

Varje enterotablett innehåller 136,8 mg laktos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

Skilarence 30 mg enterotabletter

Vit, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med en diameter på cirka 6,8 mm.

Skilarence 120 mg enterotabletter

Blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med en diameter på cirka 11,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Skilarence är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna i behov av systemisk läkemedelsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Skilarence är avsett för användning under vägledning och övervakning av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis.

Dosering

För förbättrad tolerabilitet av Skilarence rekommenderas att inleda behandlingen med en låg startdos och därefter successivt höja dosen. Under den första veckan tas en dos på 30 mg en gång dagligen (1 tablett på kvällen). Under den andra veckan tas en dos på 30 mg två gånger dagligen (1 tablett på morgonen och 1 tablett på kvällen). Under den tredje veckan tas en dos på 30 mg tre gånger dagligen (1 tablett på morgonen, 1 mitt på dagen och 1 på kvällen). Från den fjärde veckan görs en övergång till

endast 1 tablett på 120 mg på kvällen. Därefter höjs denna dos med 1 tablett på 120 mg per vecka vid olika tidpunkter på dagen under de följande 5 veckorna enligt nedanstående tabell. Den maximala tillåtna dygnsdosen är 720 mg (sex tabletter på 120 mg).

Vecka	Antal tabletter			Total dygnsdos (mg) dimetylfumarat
	Morgon	Mitt på dagen	Kväll	
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

Om en särskild dosökning inte tolereras kan den tillfälligt sänkas till den senast tolererade dosen.

Om behandlingsframgång ses innan den maximala dosen uppnås behövs inga ytterligare dosökningar. När en kliniskt relevant förbättring av hudlesionerna har uppnåtts ska en gradvis sänkning av dygnsdosen Skilarence övervägas till en underhållsdos avpassad efter den enskilda patienten.

Dosförändringar kan även vara nödvändiga om avvikande laboratorieparametrar observeras (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Kliniska studier av Skilarence inkluderade inte ett tillräckligt antal patienter i åldern 65 år och äldre för att kunna fastställa om äldre patienter svarar på ett annorlunda sätt jämfört med patienter under 65 år (se avsnitt 5.2). Baserat på dimetylfumarats farmakologi förväntas en dosjustering inte vara nödvändig hos äldre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Skilarence har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och användning av Skilarence är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Skilarence har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och användning av Skilarence är kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Skilarence för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga för Skilarence hos pediatrik population.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletter måste sväljas hela tillsammans med vätska under eller omedelbart efter en måltid. Enterotablettens dragering är utformad för att förhindra magirritation. Tabletterna får därför inte krossas, delas, lösas upp eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår gastrointestinal sjukdom.
- Gravt nedsatt lever- eller njurfunktion.
- Gravitet eller amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologi

Skilarence kan orsaka ett minskat antal leukocyter och lymfocyter (se avsnitt 4.8). Läkemedlet har inte undersökts hos patienter med ett redan lågt antal leukocyter eller lymfocyter.

Före behandling

Innan behandling påbörjas bör en aktuell fullständig blodkroppsräkning (inkluderande differential- och trombocyträkning) finnas tillgänglig. Behandling ska inte påbörjas vid leukopeni under $3,0 \times 10^9/l$, lymfopeni under $1,0 \times 10^9/l$ eller om andra patologiska resultat konstateras.

Under behandling

Under behandling, ska en fullständig blodkroppsräkning med differentialräkning utföras var 3:e månad. Åtgärder är nödvändiga vid följande förhållanden:

Leukopeni

Om en uttalad minskning i det totala antalet vita blodkroppar konstateras ska situationen övervakas noga och behandling bör avbrytas vid nivåer under $3,0 \times 10^9/l$.

Lymfopeni

Om antalet lymfocyter faller under $1,0 \times 10^9/l$ men är $\geq 0,7 \times 10^9/l$ ska blodprov genomföras varje månad tills nivåer återvänt till $1,0 \times 10^9/l$ eller högre för två blodprov i rad varefter övervakning igen kan utföras var 3:e månad. Om antalet lymfocyter faller under $0,7 \times 10^9/l$ måste blodprovet genomföras igen och om nivåerna bekräftas vara under $0,7 \times 10^9/l$ måste behandlingen avbrytas omedelbart.

Patienter som utvecklar lymfopeni ska övervakas efter avslutad behandling tills antalet lymfocyter återvänt till normalvärden (se avsnitt 4.8).

Andra hematologiska sjukdomar

Behandling ska avbrytas och försiktighet rekommenderas om andra patologiska resultat förekommer. I alla händelser, ska blodkroppssantalet övervakas tills värdena återgått till det normala.

Infektioner

Skilarence är en immunmodulator och kan påverka hur immunsystemet svarar på en infektion. För patienter som redan har en infektion av klinisk relevans ska läkaren fatta beslut om behandling ska inledas först när infektionen har försvunnit. Om en patient utvecklar en infektion under behandling bör man överväga att göra uppehåll i behandlingen och en ny bedömning av nytta och risker bör göras innan behandlingen sätts in igen. Patienter som får detta läkemedel ska uppmanas att rapportera infektionssymtom till läkare.

Opportunistiska infektioner/progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Fall av opportunistiska infektioner, särskilt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats med andra läkemedel innehållande dimetylfumarat (se avsnitt 4.8). PML är en opportunistisk infektion orsakad av JC-viruset (John Cunningham-virus) som kan vara dödlig eller orsaka svåra funktionsnedsättningar. PML orsakas troligen av en kombination av faktorer.

En tidigare infektion med JC-virus anses vara en förutsättning för utvecklingen av PML. Riskfaktorer

kan inkludera tidigare behandling med immunsuppressiva läkemedel och förekomst av vissa samtidiga sjukdomar (t.ex. vissa autoimmuna sjukdomar eller maligna hematologiska tillstånd). Såväl ett modifierat eller försvagat immunsystem samt genetiska eller miljömässiga faktorer kan också utgöra riskfaktorer.

Ihållande måttlig till svår lymfopeni under behandling med dimetylfumarat anses också vara en riskfaktor för PML. Patienter som utvecklar lymfopeni ska övervakas med avseende på tecken och symtom på opportunistiska infektioner, särskilt symtom som tyder på PML. Typiska symtom förknippade med PML uppvisar mångfald, förvärras över dagar till veckor och omfattar tilltagande svaghet i en kroppshalva eller klumpighet i armar och ben, synstörningar och förändringar i tänkande, minne och orienteringsförmåga, vilket leder till förvirring och personlighetsförändringar. Vid misstänkt PML ska behandling avbrytas omedelbart och vidare lämpliga neurologiska och radiologiska undersökningar utföras.

Tidigare och samtidig behandling med immunsuppressiva eller immunmodulerande medel

Begränsade data finns tillgängliga för effekt och säkerhet för Skilarence för patienter som tidigare behandlats med andra immunsuppressiva eller immunmodulerande medel. När patienter byter över från sådan behandling till Skilarence ska den tidigare behandlingens halveringstid och verkningsmekanism beaktas för att undvika additiva effekter på immunsystemet.

Inga data finns tillgängliga avseende säkerhet och effekt för Skilarence vid samtidig behandling med andra immunsuppressiva eller immunmodulerande medel (se avsnitt 4.5).

Redan befintlig gastrointestinal sjukdom

Skilarence har inte undersökts hos patienter med redan befintlig gastrointestinal sjukdom. Läkemedlet är kontraindicerat hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom (se avsnitt 4.3). Gastrointestinal tolerabilitet kan förbättras genom att följa dositeringsschemat vid insättning av behandling och genom att ta enterotabletten(-erna) tillsammans med mat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Njurfunktion

Under den fas III placebokontrollerade kliniska prövningen sågs ingen försämring av njurfunktion under behandling i behandlingsgrupperna. Skilarence har dock inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och vissa fall av njurtoxicitet har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktion av fumarsyrastrar. Följaktligen är Skilarence kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Njurfunktion (t.ex. kreatinin, blodurea och urinanalys) ska kontrolleras innan behandling påbörjas och var 3:e månad därefter. I händelse av kliniskt relevanta förändringar i njurfunktion, särskilt då alternativa förklaringar saknas, bör dossänkning eller behandlingsavbrott övervägas.

Fanconis syndrom

Tidig diagnos av Fanconis syndrom och utsättning av behandling med Skilarence är viktigt för att förhindra debut av njurfunktionsnedsättning och osteomalaci, eftersom syndromet vanligtvis är reversibelt. De viktigaste tecknen är: proteinuri, glukosuri (med normala blodsockerhalter), hyperaminoaciduri och fosfaturi (möjligen tillsammans med hypofosfatemi) (se avsnitt 4.8). Progression kan innebära symtom som t.ex. polyuri, polydipsi och proximal muskelsvaghet. I sällsynta fall kan hypofosfatemisk osteomalaci med icke-lokaliserad skelettsmärta, förhöjt alkaliskt fosfat i serum och stressfrakturer förekomma. Viktigt nog kan Fanconis syndrom förekomma utan förhöjda kreatininnivåer eller låg glomerulär filtrationshastighet. I händelse av oklara symtom, ska Fanconis syndrom övervägas och lämpliga undersökningar genomföras.

Leverfunktion

Skilarence har inte undersökts hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och är kontraindicerat

hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Det rekommenderas att övervaka leverfunktion (SGOT, SGPT, gamma-GT, AP) innan behandling påbörjas och var 3:e månad därefter, eftersom förhöjda leverenzymmer har observerats hos vissa patienter i fas III-studien (se avsnitt 4.8). I händelse av kliniskt relevanta förändringar i leverparametrar, särskilt då alternativa förklaringar saknas, bör dossänkning eller behandlingsavbrott övervägas (se avsnitt 4.2).

Hudrodnad

Patienter ska göras uppmärksamma på att de sannolikt kommer att uppleva hudrodnad under behandlingens första veckor (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, vilket innebär att det är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Skilarence ska användas med försiktighet i kombination med annan systemisk behandling mot psoriasis (t.ex. metotrexat, retinoider, psoralener, ciklosporin, immunsuppressiva läkemedel eller cytostatika) (se avsnitt 4.4). Under behandling, ska samtidig användning av andra fumarsyraderivat (lokala eller systemiska) undvikas.

Samtidig behandling med nefrotoxiska substanser (t.ex. metotrexat, ciklosporin, aminoglykosider, diuretika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller litium) kan öka risken för njurbiverkningar (t.ex. proteinuri) hos patienter som tar Skilarence.

Vid fall av svår eller långvarig diarré under behandling med Skilarence kan absorption av andra läkemedel påverkas. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av läkemedel som har ett snävt terapeutiskt fönster och kräver absorption i magtarmkanalen. Effekten av orala preventivmedel kan reduceras och användning av en alternativ barriärmetod rekommenderas för att förhindra möjlig förlorad antikonceptionseffekt (se förskrivningsinformationen för det orala preventivmedlet).

Förtäring av stora mängder drycker med hög alkoholhalt (mer än 30 % alkohol som volymprocent) ska undvikas eftersom det kan leda till ökade frisättningshastigheter för Skilarence och därmed en ökad frekvens av gastrointestinala biverkningar.

Vaccination under behandling med Skilarence har inte undersökts. Immunsuppression är en riskfaktor för användning av levande vaccin. Risken med vaccinationen ska vägas mot nyttan.

Det finns inga belägg för interaktion med cytokrom P450 och de vanligaste efflux- och upptagstransportörerna och därmed förväntas inga interaktioner med läkemedel som metaboliseras eller transporteras av dessa system (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Skilarence rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder lämpliga preventivmedel. I händelse av mag- och tarmbesvär som kan minska effektiviteten av orala preventivmedel, kan andra preventivmetoder komma att bli nödvändiga (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användningen av dimetylfumarat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Skilarence är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om dimetylfumarat eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Skilarence är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data från människor eller djur om effekterna av Skilarence på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Skilarence kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av Skilarence (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna observerade med Skilarence är gastrointestinala händelser följda av hudrodnad och lymfopeni.

Lista över biverkningar i tabellform

Nedan listas biverkningar hos patienter behandlade med Skilarence under den kliniska utvecklingen, erfarenheterna efter marknadsintroduktion och med Fumaderm, ett besläktat läkemedel som innehåller dimetylfumarat tillsammans med andra fumarsyrastrar.

De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Herpes zoster	Ingen känd frekvens**
Blodet och lymfsystemet	Lymfopeni Leukopeni Eosinofili Leukocytos Akut lymfatisk leukemi* Irreversibel pancytopeni*	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Mycket sällsynta Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Vanliga
Centrala och perifera	Huvudvärk	Vanliga

Organsystem	Biverkning	Frekvens
nervsystemet	Parestesi Yrsel* Progressiv multifokal leukoencefalopati	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hudrodnad	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré Bukdistension Buksmärta Illamående Kräkningar Dyspepsi Förstoppning Bukbesvär Gasbildning	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem Svidande känsla i huden Klåda Allergisk hudreaktion	Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta
Njurar och urinvägar	Proteinuri Njursvikt Fanconis syndrom*	Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Värmekänsla Asteni	Vanliga Vanliga Vanliga
Undersökningar	Förhöjda leverenzymen Förhöjt serumkreatinin	Vanliga Mindre vanliga

*Ytterligare biverkningar rapporterade med Fumaderm, ett motsvarande läkemedel innehållande dimetylfumarat tillsammans med andra fumarsyrastrar.

**Biverkningar rapporterade efter marknadsföring.

Beskrivning av valda biverkningar

Gastrointestinala störningar

Data från den kliniska fas III-studien samt från litteraturen visar att gastrointestinala sjukdomar med läkemedel innehållande dimetylfumarat är mest sannolika att förekomma under de första 2 till 3 månaderna efter behandlingsstart. Inget uppenbart dosförhållande och inga riskfaktorer för förekomst av dessa biverkningar kunde identifieras. Diarré var en vanlig biverkning (36,9 %) bland patienter som tog Skilarence, vilket ledde till utsättning av läkemedlet hos cirka 10 % av patienter. Mer än 90 % av dessa fall av diarré var av lindrig till måttlig svårighetsgrad (se avsnitt 4.4). De enda biverkningarna som ledde till behandlingsavbrott hos >5 % av patienterna var gastrointestinala reaktioner. För övervakningsrekommendationer och klinisk behandling av biverkningar, se avsnitt 4.4.

Hudrodnad

Baserat på observationer i den kliniska fas III-studien samt data i litteraturen är hudrodnad mest sannolik att förekomma under de tidiga behandlingsveckorna och tenderar att minska med tiden. I den kliniska studien upplevde totalt 20,8 % av patienter som fick Skilarence hudrodnad som i de flesta fall var lindrig (se avsnitt 4.4). Publicerad klinisk erfarenhet med produkter innehållande dimetylfumarat visar att enskilda episoder av hudrodnad vanligtvis inträder kort efter intag av tablettarna och försvinner inom några timmar.

Hematologiska förändringar

Data från den kliniska fas III-studien samt från litteraturen visar att förändringar i hematologiska parametrar är mest sannolika att förekomma under de första 3 månaderna efter behandlingsstart med dimetylfumarat. I den kliniska studien sågs speciellt en liten minskning i genomsnittliga lymfocytantal med början mellan vecka 3 och 5, med maximala värden uppnådda vecka 12 då cirka en tredjedel av patienterna hade lymfocytvärden under $1,0 \times 10^9/l$. Antalet lymfocyter, i genomsnitt och i median, förblev inom normala värden under den kliniska studien. Vid vecka 16 (behandlingsavslut) sågs ingen ytterligare minskning i antalet lymfocyter. Vid vecka 16 observerades att 13/175 (7,4 %) av patienterna hade lymfocytvärden $<0,7 \times 10^9/l$. Vid uppföljningsbesök togs endast blodprov för kliniska säkerhetstester i de fall där avvikelser hade upptäckts under föregående besök. Under den behandlingsfria uppföljningen observerades lymfocytvärden $<0,7 \times 10^9/l$ i 1/29 (3,5 %) av patienterna efter 6 månader och i 0/28 (0 %) av patienterna efter 12 månader från det att behandlingen avslutats. 12 månader efter att behandlingen avslutats uppvisade 3/28 (10,7 %) av patienterna lymfocytvärden under $1,0 \times 10^9/l$, vilket motsvarar 3/279 (1,1 %) av patienterna som började med Skilarence.

För det totala antalet leukocyter sågs en tydlig minskning i vecka 12 av behandlingen. Antalet steg långsamt igen vecka 16 (behandlingsavslut) och 12 månader efter avslutad behandling hade samtliga patienter värden över $3,0 \times 10^9/l$.

En övergående ökning i genomsnittliga värden för eosinofiler noterades redan vecka 3, nådde ett maximalt värde vecka 5 och 8, och hade återvänt till baseline-värden vecka 16.

För övervakningsrekommendationer och klinisk behandling av hematologiska biverkningar, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Symtomatisk behandling är indicerad vid fall av överdosering. Det finns ingen känd antidot.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunosuppressiva medel, övriga immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AX07

Verkningsmekanism

De antiinflammatoriska och immunmodulerande effekterna av dimetylfumarat och dess metabolit monometylfumarat är inte fullt klarlagda men antas främst bero på interaktionen med intracellulärt reducerat glutation i celler direkt involverade i patogenesen vid psoriasis. Denna interaktion med glutation leder till hämmad translokering till kärnan samt hämmad transkriptionsaktivitet i NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*).

Den huvudsakliga aktiviteten hos dimetylfumarat och monometylfumarat anses vara immunmodulerande, vilket resulterar i en övergång i T-hjälparceller (Th) från Th1 och Th17-profilen till en Th2-fenotyp. Produktion av inflammatoriskt cytokin minskar med induktion av proapoptotiska händelser, hämning av keratinocytproliferation, minskat uttryck av adhesionsmolekyler och minskat inflammatoriskt infiltrat i psoriasisplack.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för Skilarence utvärderades i en dubbelblind, trearmad fas III-studie (1102), kontrollerad med placebo och med aktivt jämförande medel, bland patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (studie 1102). 704 patienter randomiserades till att få Skilarence, ett aktivt jämförande medel (Fumaderm, ett kombinationsläkemedel med samma dimetylfumaratinnehåll plus 3 monoetylfumaratsalter) och placebo i förhållandet 2:2:1. Patienterna inledde behandlingen med tabletter innehållande 30 mg/dag dimetylfumarat eller placebo vilket titrerades upp till en högsta dos på 720 mg/dag i båda aktiva behandlingsarmar såsom beskrivs i avsnitt 4.2. Om behandlingsframgång sågs innan den högsta dosen på 720 mg/dag dimetylfumarat uppnåddes behövdes ingen ytterligare dosökning och dosen kunde stegvis sänkas till en individuellt avpassad underhållsdos. Vid enskilda fall av intolerabilitet vid doshöjningen vecka 4 till 16 fick patienten återgå till den senast tolererade dosen som tagits sedan början på vecka 4, vilket fick bli underhållsdosen tills slutet av behandlingsperioden (vecka 16). Patienter fick behandling i upp till 16 veckor och uppföljningsbesök planerades i upp till 12 månader efter avslutad behandling.

Demografiska egenskaper och egenskaper vid baseline var jämnt fördelade mellan behandlingsgrupperna. Av 699 patienter var de flesta kaukasier (99 %) och män (65 %) och genomsnittlig ålder var 44 år. De flesta patienter (91 %) var <65 år. De flesta patienter hade måttlig psoriasis utvärderad med PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) och PGA (Läkarens globala bedömning) vid baseline: genomsnittlig PASI-poäng vid baseline var 16,35 och 60 % av patienter fick en poäng klassad som måttlig enligt PGA. Flertalet patienter rapporterade att psoriasis hade en ”mycket stor” eller ”extremt stor” inverkan på livskvalitet baserat på DLQI (dermatologisk livskvalitetsenkät), med en genomsnittlig - DLQI poäng på 11,5.

Efter 16 veckors behandling konstaterades Skilarence vara överlägsen placebo ($p < 0,0001$) baserat på PASI 75 och PGA-poäng på fri från eller nästan fri från och icke underlägsen (non-inferior) (med hjälp av en non-inferiority-marginal på 15 %) till det aktiva jämförande medlet ($p < 0,0003$) baserat på PASI 75.

Sammanfattning av klinisk effekt efter 16 veckors behandling i studie 1102

Bedömning	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Superiority-prövning vs placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
p-värde	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dubbelsidig 99,24 % KI	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
PGA-poäng fri från eller nästan fri från, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
p-värde	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
Dubbelsidig 99,24 % KI	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267		Fumaderm N=273
Non-inferiority av Skilarence vs Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
p-värde		0,0003 ^b	
Enkelsidig 97,5 % upprepat KI (nedre gräns)		-11,6 ^b	
PGA-poäng fri från eller nästan fri från, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
p-värde		0,0007 ^b	
Enkelsidig 97,5% upprepat KI (övre gräns)		13,0 ^b	

Fumaderm = Aktivt jämförande medel. Ett kombinationsläkemedel med samma dimetylfumaratinnehåll plus 3 monoetylvätefumaratsalter; n = antal patienter med tillgängliga data;

N = antal patienter i populationen, PASI = Psoriasis Area Severity Index (svårighetsgrad av psoriasis); PGA = Physician's Global Assessment (läkares övergripande bedömning); ^a Överlägsenhet/superiority av Skilarence jämfört med placebo med en skillnad på 22,2 % för PASI 75 och 20,0 % för PGA-poäng från eller nästan fri från, överlägsenhet/superiority av Fumaderm jämfört med placebo med en skillnad på 25,0 % för PASI 75 och 24,4 % för PGA-poäng från eller nästan fri från; ^b Non-inferiority av Skilarence jämfört med Fumaderm med en skillnad på -2,8 % för PASI 75 och -4,4 % för PGA-poäng från eller nästan fri från.

En trend sågs för effektmåttet genomsnittlig procentuell förändring i PASI-poäng från baseline, vilket tyder på att ett kliniskt svar på Skilarence inträder redan vecka 3 (-11,8 %) vilket blev statistiskt signifikant jämfört med placebo vecka 8 (-30,9 %). Ytterligare förbättring sågs vecka 16 (-50,8 %).

Fördelarna med behandling med Skilarence fick även stöd av patienters självuppfattade förbättringar i livskvalitet. Vecka 16 hade patienter som fått behandling med Skilarence en lägre genomsnittlig DLQI jämfört med placebogruppen (5,4 jämfört med 8,8).

Rekyl (rebound, definierad som försämring av ≥ 125 % i PASI-poäng från baseline) utvärderades efter 2 månader utan behandling och visades inte vara en klinisk angelägenhet med fumarsyraestrar, eftersom det dokumenterades hos ett mycket litet antal patienter (Skilarence 1,1 % och aktivt jämförande medel 2,2 %, jämfört med 9,3 % i placebogruppen).

Det finns för närvarande inga data för långtidseffekt tillgängliga för Skilarence. I farmakokinetiska och kliniska studier har systemisk exponering, effekt och säkerhet för Skilarence dock visats vara jämförbara med det aktiva jämförande medlet innehållande dimetylfumarat. Det kan därmed rimligen förväntas att även långtidseffekten av Skilarence är jämförbar med den för läkemedel innehållande dimetylfumarat. Varaktighet av långtidseffekt har beskrivits ingående för andra läkemedel innehållande dimetylfumarat och de behandlingsfördelar som ses med Skilarence efter 16 veckor kan förväntas kvarstå hos patienter som fått långtidsbehandling i minst 24 månader.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Skilarence för alla grupper av den pediatrika populationen för psoriasis (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering kan inte dimetylfumarat påvisas i plasma på grund av dess snabba hydrolysis via esteraser till den aktiva metaboliten monometylfumarat. Efter oral administrering av en enda tablett 120 mg Skilarence till friska försökspersoner uppmättes högsta plasmakoncentrationer av monometylfumarat på cirka 1325 ng/ml och 1311 ng/ml vid fastande respektive icke-fastande tillstånd. Intag av Skilarence tillsammans föda fördröjde t_{max} för monometylfumarat från 3,5 timmar till 9,0 timmar.

Distribution

Plasmaproteinbindning av monometylfumarat är cirka 50 %. Ingen bindningsaffinitet till serumproteiner har setts för dimetylfumarat vilket kan bidra ytterligare till dess snabba eliminering från cirkulationen.

Metabolism

Metabolismen av dimetylfumarat involverar inte cytokrom P450-isoenzym. *In vitro*-studier har visat att monometylfumarat vid terapeutiska doser inte hämmar eller inducerar några cytokrom P450-enzym, inte är ett substrat för eller en hämmare av P-glykoprotein och inte är en hämmare av de

vanligaste efflux- och upptagstransportörerna. *In vitro*-studier har visat att dimetylfumarat vid en terapeutisk dos inte hämmar CYP3A4/5 eller BCRP och är en svag P-glykoproteinhämmare.

In vitro-studier har visat att hydrolys av dimetylfumarat till monometylfumarat sker snabbt vid pH 8 (pH i tunntarmen), men inte vid pH 1 (pH i magsäcken). En del av totalt dimetylfumarat hydrolyseras av esteraser och den alkaliska miljön i tunntarmen, medan återstoden övergår till blodet i portalvenen. Ytterligare studier har visat att dimetylfumarat (och i mindre utsträckning monometylfumarat) reagerar delvis med reducerat glutation och bildar en glutationaddukt. Dessa addukter påvisades i djurstudier i tarmmukosa på råttor och i mindre utsträckning i blodet i portalvenen. Okonjugerat dimetylfumarat kan dock inte påvisas i plasma hos djur eller psoriasispatienter efter oral administrering. Däremot kan okonjugerat monometylfumarat påvisas i plasma. Vidare metabolism sker via trikarboxylsyracykeln vilken bildar koldioxid och vatten.

Eliminering

Utandning av CO₂ som bildats vid metabolismen av monometylfumarat är den huvudsakliga elimineringsvägen; endast små mängder av intakt monometylfumarat utsöndras via urin och avföring. Andelen dimetylfumarat som reagerar med glutation och bildar en glutationaddukt metaboliseras vidare till merkaptursyra som utsöndras i urinen.

Den skenbara terminala halveringstiden för monometylfumarat är cirka 2 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Trots hög variabilitet mellan försökspersoner var exponering mätt som AUC och C_{max} generellt dosproportionell efter administrering av engångsdoser på 4 x 30 mg dimetylfumarattabletter (total dos på 120 mg) och 2 x 120 mg dimetylfumarattabletter (total dos på 240 mg).

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier har genomförts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom endast en mycket liten del av totalt plasmaclearance sker via njurarna är det dock inte sannolikt att försämrad njurfunktion påverkar de farmakokinetiska egenskaperna för Skilarence (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har genomförts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom dimetylfumarat metaboliseras av esteraser och den alkaliska miljön i tunntarmen utan involvering av cytokrom P450 förväntas nedsatt leverfunktion inte påverka exponering (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Toxikologi

I icke-kliniska studier identifierades njurar som ett viktigt målorgan för toxicitet. Fynd avseende njurar hos hund inkluderade minimal till måttlig hypertrofi i njurtubuli, ökad incidens och svårare grad av tubulär vakuolbildning och minimal till svag degenerering av njurtubuli, vilka bedömdes vara toxikologiskt relevanta. NOAEL (ingen observerad biverkning) efter 3 månaders behandling var 30 mg/kg/dag, vilket motsvarar systemisk exponering 2,9 och 9,5 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa (720 mg/dag) som AUC respektive C_{max}-värde.

Reproduktionstoxicitet

Inga studier avseende pre- och postnatal utveckling har genomförts med Skilarence.

I studien av embryo- och fosterutveckling hos råttor sågs inga effekter på fostervikt eller missbildningar som kunde härledas till administrering av dimetylfumarat till moderdjuret. Antalet foster med variationerna ”övertalig leverlob” och ”onormal höftställning” ökade dock vid maternotoxiska doser. NOAEL för maternell och embryofetal toxicitet var 40 mg/kg/dag, vilket motsvarar systemisk exponering 0,2 och 2,0 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa (720 mg/dag) som AUC respektive C_{max} -värde.

Dimetylfumarat har visats passera placenta till fetalt blod hos råttor.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med Skilarence. Baserat på tillgängliga data som antyder att fumarsyraestrar kan aktivera cellulära vägar relaterade till utvecklingen av njurtumörer, kan en potentiell tumorigen aktivitet hos exogent administrerat dimetylfumarat på njurarna inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Skilarence 30 mg och 120 mg enterotabletter

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Skilarence 30 mg enterotabletter

Dragering

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)
Talk
Trietylцитrat
Titandioxid (E171)
Simetikon

Skilarence 120 mg enterotabletter

Dragering

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)
Talk
Trietylцитrat
Titandioxid (E171)
Simetikon
Indigokarmin (E132)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Skilarence 30 mg enterotabletter

42, 70 eller 210 enterotabletter i blisterförpackning av PVC/PVDC-aluminium.

Skilarence 120 mg enterotabletter

40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 eller 400 enterotabletter i blisterförpackningar av PVC/PCDC-aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juni 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 21 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen av Skilarence i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehåll i och format för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och övriga aspekter i programmet.

Målen med utbildningspaketet är att informera hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna med svåra infektioner, huvudsakligen opportunistiska infektioner som en progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), och ge vägvisning för övervakningen av avvikelser i lymfocyt- och leukocytantal.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Skilarence saluförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva läkemedlet får tillgång till följande utbildningspaket:

- **Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande nyckelelement:
 - o Relevant information om PML (t.ex. allvarlighet, svårighetsgrad, frekvens, tid till debut, reversibilitet av aktuell biverkning)
 - o Information om populationen som löper större risk för PML
 - o Information om minimering av riskerna för PML genom lämplig övervakning och hantering, inklusive laboratorieövervakning av lymfocyter och leukocyter före och under behandlingen, samt kriterier för utsättning av behandling
 - o Huvudbudskap att förmedla vid patientrådgivning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
YTTERKARTONG – SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skilarence 30 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 30 mg dimetylfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 enterotabletter
70 enterotabletter
210 enterotabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletten ska ej krossas, delas, lösas upp eller tuggas.

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

skilarence 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE – SKILARENCE 30 mg ENTEROTABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skilarence 30 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skilarence 120 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En tablett innehåller 120 mg dimetylfumarat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tabletten ska ej krossas, delas, lösas upp eller tuggas.

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

skilarence 120 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE – SKILARENCE 120 mg ENTEROTABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skilarence 120 mg enterotabletter
dimetylfumarat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Skilarence 30 mg enterotabletter dimetylfumarat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Skilarence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Skilarence
3. Hur du tar Skilarence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Skilarence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Skilarence är och vad det används för

Vad Skilarence är

Skilarence är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen dimetylfumarat. Dimetylfumarat verkar på celler i immunförsvaret (kroppens naturliga försvar). Det förändrar immunsystemets aktivitet genom att minska produktionen av vissa substanser som bidrar till att orsaka psoriasis.

Vad Skilarence används för

Skilarence-tabletter används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Psoriasis är en sjukdom som orsakar förtjockade, inflammerade, röda områden i huden, ofta täckta av silverliknande fjäll.

Efter påbörjad behandling med Skilarence ses förbättring i allmänhet redan vecka 3 och förbättras över tiden. Erfarenhet med andra läkemedel innehållande dimetylfumarat visar effekt av behandlingen åtminstone upp till 24 månader.

2. Vad du behöver veta innan du tar Skilarence

Ta inte Skilarence

- om du är allergisk mot dimetylfumarat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har svåra problem med magen eller tarmarna
- om du har svåra problem med levern eller njurarna
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Skilarence.

Undersökningar

Skilarence kan orsaka problem med blodet, levern eller njurarna. Du kommer att lämna blod- och urinprov före behandling och därefter regelbundet under behandlingen. Detta är för att säkerställa att

du inte får sådana komplikationer och kan fortsätta att ta detta läkemedel. Beroende på resultaten av dessa blod- och urinprov kan läkaren bestämma att dosen av Skilarence ska ökas enligt det rekommenderade schemat (se avsnitt 3), bibehålla din dos, minska din dos eller avbryta behandlingen helt.

Infektioner

Vita blodkroppar hjälper din kropp att bekämpa infektioner. Skilarence kan ge ett minskat antal vita blodkroppar. Tala med läkare om du tror att du kan ha en infektion. Symtom kan vara feber, smärta, muskelvärk, huvudvärk, minskad aptit och en allmän svaghetskänsla. Om du har en allvarlig infektion, antingen innan behandlingen med Skilarence påbörjas eller under behandlingen, kan läkaren råda dig att inte ta Skilarence förrän infektionen har försvunnit.

Sjukdomar i magtarmkanalen

Tala om för läkare om du har eller har haft problem med magen eller tarmarna. Läkaren kommer att tala om för dig vilka åtgärder du behöver vidta under behandling med Skilarence.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 år ska inte ta detta läkemedel eftersom det inte har undersökts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Skilarence

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare om du tar något av följande:

- **Dimetylfumarat eller andra fumarater.** Den aktiva substansen i Skilarence, dimetylfumarat, används även i andra läkemedel som t.ex. tabletter, salvor och bad. Du måste undvika att använda andra produkter som innehåller fumarater för att förhindra att du tar för mycket.
- **Andra läkemedel för behandling av psoriasis,** t.ex. metotrexat, retinoider, psoralener och ciklosporin, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet (som exempelvis immunhämmande medel eller cytostatika). Om du tar dessa läkemedel tillsammans med Skilarence kan risken för biverkningar som påverkar immunsystemet öka.
- **Andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen,** som t.ex. metotrexat eller ciklosporin (används mot psoriasis), aminoglykosider (används mot infektioner), diuretika (vilka ger ökad urinproduktion, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (används mot smärta) eller litium (används mot bipolär sjukdom och depression). Om dessa läkemedel tas tillsammans med Skilarence, kan det öka risken för biverkningar i njurarna.

Om du får svår eller långvarig diarré beroende på användning av Skilarence är det möjligt att andra läkemedel inte verkar lika bra som de annars skulle. I så fall ska du tala med läkaren om din diarré. Om du tar preventivmedel (p-piller) är detta särskilt viktigt eftersom effekten kan minska och du kan behöva använda andra metoder för att förhindra graviditet. Läs anvisningarna i bipacksedeln för det preventivmedel du använder.

Om du behöver vaccineras, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner (levande vacciner) kan orsaka infektion om de används under behandling med Skilarence. Läkaren kan råda dig om vad som är lämpligast.

Skilarence med alkohol

Undvik starka alkoholhaltiga drycker (mer än 50 ml spritdryck som innehåller mer än 30 % alkohol som volymprocent) under behandling med Skilarence, eftersom alkohol kan påverka detta läkemedel. Detta kan orsaka mag- och tarmproblem.

Graviditet och amning

Ta inte Skilarence om du är gravid eller försöker bli gravid eftersom Skilarence kan skada ditt barn. Använd effektiva preventivmetoder för att undvika graviditet under behandling med Skilarence (se

även ”Andra läkemedel och Skilarence” ovan). Om du får mag- och tarmproblem som kan minska effektiviteten av orala preventivmedel ska du tala med din läkare som kan ge dig råd om ytterligare preventivmetoder.

Amma inte under behandling med Skilarence.

Körförmåga och användning av maskiner

Skilarence kan ha en mindre effekt på förmågan att köra och använda maskiner. Du kan känna dig yr eller trött efter att ha tagit Skilarence. Om du påverkas ska du vara försiktig när du kör eller använder maskiner.

Skilarence innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Skilarence innehåller natrium

Detta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Skilarence

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dos

Läkaren kommer att starta din behandling med en låg dos av Skilarence genom att använda 30 mg tabletter. Detta hjälper din kropp att vänja sig till läkemedlet och bidrar till att minska risken för biverkningar, som exempelvis mag- och tarmbesvär. Dosen kommer att ökas med 30 mg varje vecka enligt nedanstående tabell. När en dos på 120 mg per dag uppnås, i allmänhet från och med vecka 4, kan du byta till 120 mg tabletter för att göra doseringen enklare. När du byter tabletter från 30 mg till 120 mg, se till att du tar den rätta tablettens och dosen.

Behandlings- vecka	Tablett- styrka	Antal tabletter som ska tas under dagen			Antal tabletter per dag	Total dygnsdos
		Frukost	Lunch	Kvällsmål		
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

Läkaren kommer att kontrollera hur ditt tillstånd förbättras när du har börjat ta Skilarence och kommer att kontrollera om du har några biverkningar. Om du får allvarliga biverkningar efter en dosökning kan läkaren rekommendera att du tillfälligt går tillbaka till den senaste dosen. Om biverkningarna inte besvärar dig höjs dosen tills ditt tillstånd kontrolleras väl. Du kanske inte behöver den maximala dosen på 720 mg per dag såsom anges i tabellen ovan. När ditt tillstånd har förbättrats tillräckligt kommer läkaren att överväga hur dygnsdosen av Skilarence ska minskas gradvis till den dos du behöver för att

bibehålla förbättringen.

Så här tar du tar tabletterna

Svälj Skilarence-tabletterna hela med vätska. Ta tabletterna under eller omedelbart efter en måltid. Tabletterna ska inte krossas, delas, lösas upp eller tuggas eftersom de har en särskild dragering som ska förhindra magirritation.

Om du har tagit för stor mängd av Skilarence

Om du tror att du har tagit för många Skilarence-tabletter, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Skilarence

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten och fortsätt att ta läkemedlet exakt så som beskrivs i den här bipacksedeln eller exakt enligt läkarens ordination. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa av dessa biverkningar, som t.ex. rodnad i ansiktet eller kroppen (hudrodnad), diarré, magbesvär och illamående blir vanligtvis bättre allteftersom behandlingen fortsätter.

De allvarligaste biverkningarna som kan förekomma med Skilarence är allergi- eller överkänslighetsreaktioner, njursvikt eller en njursjukdom som kallas Fanconis syndrom, eller en allvarlig hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare). För symtom, se nedan.

Allergi- eller överkänslighetsreaktioner

Allergi- eller överkänslighetsreaktioner är sällsynta men kan vara väldigt allvarliga. Rodnad i ansiktet eller på kroppen är en mycket vanlig biverkning som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare.

Men om du uppvisar rodnad och något av följande tecken:

- väsande andning (andningsljud), svårigheter att andas eller andnöd
- svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga

sluta ta Skilarence och ring genast läkare.

Hjärninfektion som kallas PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kan leda till svår funktionsnedsättning eller dödsfall. Om du märker ny eller förvärrad svaghet i ena kroppshalvan, klumpighet, synförändringar, försämrad tankeförmåga eller försämrat minne, förvirring eller personlighetsförändringar som varar i flera dagar ska du sluta ta Skilarence och genast tala med läkare.

Fanconis syndrom

Fanconis syndrom är en sällsynt men allvarlig njursjukdom som kan förekomma med Skilarence. Om du märker att du kissar oftare eller större mängder, är törstigare och dricker mer än vanligt, musklerna verkar svagare, du bryter ett ben, eller bara har smärta och värk, tala med läkare så snart som möjligt så att detta kan undersökas vidare.

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (lymfopeni)
- minskat antal av alla typer av vita blodkroppar (leukopeni)
- rodnad i ansikte eller på kroppen (hudrodnad)
- diarré

- uppsvälld mage, ont i magen eller magkramper
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- ökat antal av alla typer av vita blodkroppar (leukocytos)
- ökat antal av eosinofiler, en särskild typ av vita blodkroppar
- förhöjda värden av vissa enzymer i blodet (används för att kontrollera leverfunktionen)
- kräkningar
- förstoppning
- gaser i magen, magbesvär, matsmältningsbesvär
- minskad aptit
- huvudvärk
- trötthet
- svaghet
- värmekänsla
- onormal känsla i huden, t.ex. klåda, brännande känsla, stickningar, kittlingar eller en svidande känsla
- rosa eller röda fläckar på huden (erytem)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- yrsel
- ökad mängd protein i urinen (proteinuri)
- förhöjt serumkreatinin (en substans i blodet som används för att mäta hur pass bra dina njurar fungerar)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- allergiska hudreaktioner

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- akut lymfatisk leukemi (en typ av blodcancer)
- brist på alla typer av blodkroppar (pancytopeni).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- herpes zoster (bältros)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Skilarence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dimetylfumarat. En tablett innehåller 30 mg dimetylfumarat.
- Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), talk, trietylцитрат, titandioxid (E171) och simetikon.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Skilarence 30 mg är en vit, rund tablett med en diameter på cirka 6,8 mm.

Skilarence 30 mg finns i förpackningar med 42, 70 eller 210 enterotabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar av PVC/PVCD-aluminium.

Innehavare av godkännande för försäljning

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanien

Tel. +34 93 291 30 00

Tillverkare

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Bipacksedel: Information till patienten

Skilarence 120 mg enterotabletter dimetylfumarat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Skilarence är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Skilarence
3. Hur du tar Skilarence
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Skilarence ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Skilarence är och vad det används för

Vad Skilarence är

Skilarence är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen dimetylfumarat. Dimetylfumarat verkar på celler i immunförsvaret (kroppens naturliga försvar). Det förändrar immunsystemets aktivitet genom att minska produktionen av vissa substanser som bidrar till att orsaka psoriasis.

Vad Skilarence används för

Skilarence-tabletter används för att behandla måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna. Psoriasis är en sjukdom som orsakar förtjockade, inflammerade, röda områden i huden ofta täckta av silverliknande fjäll.

Efter påbörjad behandling med Skilarence ses förbättring i allmänhet redan vecka 3 och förbättras över tiden. Erfarenhet med andra läkemedel innehållande dimetylfumarat visar effekt av behandlingen åtminstone i upp till 24 månader.

2. Vad du behöver veta innan du tar Skilarence

Ta inte Skilarence

- om du är allergisk mot dimetylfumarat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har svåra problem med magen eller tarmarna
- om du har svåra problem med levern eller njurarna
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Skilarence:

Undersökningar

Skilarence kan orsaka problem med blodet, levern eller njurarna. Du kommer att lämna blod- och urinprov före behandling och därefter regelbundet under behandlingen. Detta är för att säkerställa att

du inte får sådana komplikationer och kan fortsätta att ta detta läkemedel. Beroende på resultaten av dessa blod- och urinprov kan läkaren bestämma att dosen av Skilarence ska ökas enligt det rekommenderade schemat (se avsnitt 3), bibehålla din dos, minska din dos eller avbryta behandlingen helt.

Infektioner

Vita blodkroppar hjälper din kropp att bekämpa infektioner. Skilarence kan ge ett minskat antal vita blodkroppar. Tala med läkare om du tror att du kan ha en infektion. Symtom kan vara feber, smärta, muskelvärk, huvudvärk, minskad aptit och en allmän svaghetskänsla. Om du har en allvarlig infektion, antingen innan behandlingen med Skilarence påbörjas eller under behandlingen, kan läkaren råda dig att inte ta Skilarence förrän infektionen har försvunnit.

Sjukdomar i magtarmkanalen

Tala om för läkare om du har eller har haft problem med magen eller tarmarna. Läkaren kommer att tala om för dig vilka åtgärder du behöver vidta under behandling med Skilarence.

Barn och ungdomar

Barn och ungdomar under 18 år ska inte ta detta läkemedel eftersom det inte har undersökts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Skilarence

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare om du tar något av följande:

- **Dimetylfumarat eller andra fumarater.** Den aktiva substansen i Skilarence, dimetylfumarat, används även i andra läkemedel som t.ex. tabletter, salvor och bad. Du måste undvika att använda andra produkter som innehåller fumarater för att förhindra att du tar för mycket.
- **Andra läkemedel för behandling av psoriasis,** t.ex. metotrexat, retinoider, psoralener och ciklosporin, eller andra läkemedel som påverkar immunsystemet (som exempelvis immunhämmande medel eller cytostatika). Om du tar dessa läkemedel tillsammans med Skilarence kan risken för biverkningar som påverkar immunsystemet öka.
- **Andra läkemedel som kan påverka njurfunktionen,** som t.ex. metotrexat eller ciklosporin (används mot psoriasis), aminoglykosider (används mot infektioner), diuretika (vilka ger ökad urinproduktion, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (används mot smärta) eller litium (används mot bipolär sjukdom och depression). Om dessa läkemedel tas tillsammans med Skilarence, kan det öka risken för biverkningar i njurarna.

Om du får svår eller långvarig diarré beroende på användning av Skilarence är det möjligt att andra läkemedel inte verkar lika bra som de annars skulle. I så fall ska du tala med läkaren om din diarré. Om du tar preventivmedel (p-piller), är detta särskilt viktigt, eftersom effekten kan minska och du kan behöva använda andra metoder för att förhindra graviditet. Läs anvisningarna i bipacksedeln för det preventivmedel du använder.

Om du behöver vaccineras, tala med läkaren. Vissa typer av vacciner (levande vacciner) kan orsaka infektion om de används under behandling med Skilarence. Läkaren kan råda dig om vad som är lämpligast.

Skilarence med alkohol

Undvik starka alkoholhaltiga drycker (mer än 50 ml starksprit som innehåller mer än 30 % alkohol som volymprocent) under behandling med Skilarence, eftersom alkohol kan påverka detta läkemedel. Detta kan orsaka mag- och tarmproblem.

Graviditet och amning

Ta inte Skilarence om du är gravid eller försöker bli gravid eftersom Skilarence kan skada ditt barn. Använd effektiva preventivmetoder för att undvika graviditet under behandling med Skilarence (se

även Andra läkemedel och Skilarence ovan). I händelse av mag- och tarmproblem som kan minska effektiviteten av orala preventivmedel ska du tala med din läkare som kan ge dig råd om andra preventivmetoder.

Amma inte under behandling med Skilarence.

Körförmåga och användning av maskiner

Skilarence kan ha en mindre effekt på förmågan köra och använda maskiner. Du kan känna dig yr eller trött efter att ha tagit Skilarence. Om du påverkas ska du vara försiktig när du kör eller använder maskiner.

Skilarence innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Skilarence innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Skilarence

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dos

Läkaren kommer att starta din behandling med en låg dos av Skilarence genom att använda 30 mg tabletter). Detta hjälper din kropp att vänja sig till läkemedlet och bidrar till att minska risken för biverkningar, som exempelvis mag- och tarmbesvär. Dosen kommer att ökas med 30 mg varje vecka enligt nedanstående tabell. När en dos på 120 mg per dag uppnås, i allmänhet från och med vecka 4, kan du byta till 120 mg tabletter för att göra doseringen enklare. När du byter tabletter från 30 mg till 120 mg, se till att du tar den rätta tabletten och dosen.

Behandlingsvecka	Tablettstyrka	Antal tabletter som ska tas under dagen			Antal tabletter per dag	Total dygnsdos
		Frukost	Lunch	Kvällsmål		
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

Läkaren kommer att kontrollera hur ditt tillstånd förbättras när du har börjat ta Skilarence och kommer att kontrollera om du har några biverkningar. Om du får allvarliga biverkningar efter en dosökning kan läkaren rekommendera att du tillfälligt går tillbaka till den senaste dosen. Om biverkningarna inte besvärar dig höjs dosen tills ditt tillstånd kontrolleras väl. Du kanske inte behöver den maximala dosen på 720 mg per dag såsom anges i tabellen ovan. När ditt tillstånd har förbättrats tillräckligt kommer

läkaren att överväga hur dygnsdosen av Skilarence ska minskas gradvis till den dos du behöver för att bibehålla förbättringen.

Så här tar du tabletterna

Svälj Skilarence-tabletterna hela med vätska. Ta tabletterna under eller omedelbart efter en måltid. Tabletterna ska inte krossas, delas, lösas upp eller tuggas eftersom de har en särskild dragering som ska förhindra magirritation.

Om du har tagit för stor mängd av Skilarence

Om du tror att du har tagit för många Skilarence-tabletter, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Skilarence

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten och fortsätt att ta läkemedlet exakt så som beskrivs i den här bipacksedeln eller exakt enligt läkarens ordination. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa av dessa biverkningar, som t.ex. rodnad i ansiktet eller kroppen (hudrodnad), diarré, magbesvär och illamående blir vanligtvis bättre allteftersom behandlingen fortsätter.

De allvarligaste biverkningarna som kan förekomma med Skilarence är allergi- eller överkänslighetsreaktioner, njursvikt eller en njursjukdom som kallas Fanconis syndrom, eller den allvarlig hjärninfektion som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare). För symtom se nedan.

Allergi- eller överkänslighetsreaktioner

Allergi- eller överkänslighetsreaktioner är sällsynta men kan vara väldigt allvarliga. Rodnad i ansiktet eller på kroppen är en mycket vanlig biverkning som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare. Men om du uppvisar rodnad och något av följande tecken:

- väsande andning (andningsljud), svårigheter att andas eller andnöd
- svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga

sluta ta Skilarence och ring genast din läkare.

Hjärninfektion som kallas PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en sällsynt men allvarlig hjärninfektion som kan leda till svår funktionsnedsättning eller dödsfall. Om du märker ny eller förvärrad svaghet i ena kroppshalvan, klumpighet, synförändringar, försämrad tankeförmåga eller försämrat minne, förvirring eller personlighetsförändringar som varar i flera dagar ska du sluta ta Skilarence och genast tala med läkare.

Fanconis syndrom

Fanconis syndrom är en sällsynt men allvarlig njursjukdom som kan förekomma med Skilarence. Om du märker att du kissar oftare eller större mängder, är törstigare och dricker mer än vanligt, musklerna verkar svagare, du bryter ett ben, eller bara har smärta och värk, tala med läkare så snart som möjligt så att detta kan undersökas vidare.

Tala med läkare om du får någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (lymfopeni)
- minskat antal av alla typer av vita blodkroppar (leukopeni)
- rodnad i ansikte eller på kroppen (hudrodnad)

- diarré
- uppsvälld mage, ont i magen eller magkramper
- illamående

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- ökat antal av alla typer av vita blodkroppar (leukocytos)
- ökat antal av eosinofiler, en särskild typ av vita blodkroppar
- förhöjda värden av vissa enzymer i blodet (används för att kontrollera leverfunktionen)
- kräkningar
- förstoppning
- gaser i magen, magbesvär, matsmältningsbesvär
- minskad aptit
- huvudvärk
- trötthet
- svaghet
- värmekänsla
- onormal känsla i huden, t.ex. klåda, brännande känsla, kittlingar, stickningar eller en svidande känsla
- rosa eller röda fläckar på huden (erytem)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- yrsel
- ökad mängd protein i urinen (proteinuri)
- förhöjt serumkreatinin (en substans i blodet som används för att mäta hur pass bra dina njurar fungerar)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- allergiska hudreaktioner

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- akut lymfatisk leukemi (en typ av blodcancer)
- brist på alla typer av blodkroppar (pancytopeni).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- herpes zoster (bältros)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Skilarence ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dimetylfumarat. En tablett innehåller 120 mg dimetylfumarat.
- Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), talk, trietylцитрат, titandioxid (E171), simetikon, indigokarmin (E132) och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Skilarence 120 mg är en blå, rund tablett med en diameter på cirka 11,6 mm.

Förpackningsstorlekar: 40, 70, 90, 100, 120, 180, 200, 240, 300, 360 eller 400 enterotabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Tabletterna är förpackade i blisterförpackningar av PVC/PVCD-aluminium

Innehavare av godkännande för försäljning

Almirall, S.A.

Ronda General Mitre, 151

E-08022 Barcelona

Spanien

Tel. +34 93 291 30 00

Tillverkare

Industrias Farmacéuticas Almirall, S.A.

Ctra. de Martorell 41-61

E-08740 Sant Andreu de la Barca, Barcelona

Spanien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

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

България

EGIS Pharmaceuticals PLC, Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r. o., Tel: +420 227 129 111

Danmark/ Norge/ Sverige

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

Deutschland

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

Eesti/ España/ Hrvatska/ Κύπρος/ Latvija/ Lietuva/ Malta/ Slovenija

Almirall, S.A., Tel/Τηλ: +34 93 291 30 00

Ελλάδα

Galenica A.E., Τηλ: +30 210 52 81 700

France

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

Ireland/ United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ísland

Vistor hf., Sími: +354 535 70 00

Italia

Almirall SpA, Tel: +39 02 346181

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt., Tel.: +36 1 803 5555

Nederland

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

Österreich

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

Polska

EGIS Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

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

România

Egis Pharmaceuticals PLC, Tel: +40 21 412 0017

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o., Tel: +421 2 32409422

Suomi/Finland

Orion Pharma, Puh/Tel: +358 10 4261

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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